

**UNIVERSITAT
JAUME I**

Unidad Predepartamental de Medicina

**VALORACIÓN DE PARÁMETROS DE NORMALIDAD BIDIMENSIONALES Y
TRIDIMENSIONALES EN NEUROSONOGRAFÍA FETAL A LO LARGO DE
LA GESTACIÓN EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA**

TESIS DOCTORAL

Autor: Daniel Antonio Pérez Corella

Directores:

Dr. Luis Lizán Tudela

Dra. Eva Moya Artuñedo

Dr. Manuel Fillol Crespo

Castellón de la Plana, 2017

**DR. D. LUIS LIZÁN TUDELA, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR DE LA UNIDAD
PREDEPARTAMENTAL DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT JAUME I**

**DRA. DÑA. EVA MOYA ARTUÑEDO, DOCTORA EN MEDICINA, PROFESORA DE
LA UNIDAD PREDEPARTAMENTAL DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT JAUME I**

**DR. D. MANUEL FILLOL CRESPO, DOCTOR EN MEDICINA, JEFE DE SERVICIO
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA JUBILADO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LA PLANA**

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “VALORACIÓN DE PARÁMETROS DE NORMALIDAD BIDIMENSIONALES Y TRIDIMENSIONALES EN NEUROSONOGRAFÍA FETAL A LO LARGO DE LA GESTACIÓN EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA”, de la que es autor D. Daniel Antonio Pérez Corella, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales para ser defendida ante el tribunal correspondiente, a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación en Castellón de la Plana, a 7 de mayo de 2017.

Fdo. D. Luis Lizán

Fdo. Dña. Eva Moya

Fdo. D. Manuel Fillol

Als meus pares i la meua germana.

A Maria.

Al meu fill Marc.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Lizán, por su cuidada dirección en este trabajo y su importante colaboración en el ámbito investigador.

A Miriam Prades, por todo el tiempo dedicado y sus amplios conocimientos estadísticos.

A Eva Moya, por enseñarme todo lo que sabes, por tus grandes habilidades para la docencia, por tu incondicional apoyo, por tus consejos, por ver siempre la parte positiva de la vida. He tenido la suerte de haberme cruzado contigo, y nunca te lo agradeceré lo suficiente.

A Manolo Fillol y Ana Boldó, por haber confiado en mi desde el principio, siempre sabios y facilitadores.

A mis compañeras y compañeros del Servicio de Ginecología y de Paritorio, gracias por hacer del Hospital Universitario de La Plana mi segunda casa.

A Rosa Casino y Rosa Altava, grandes trabajadoras y mejores personas.

A Altea, Lia, Guillermo y Mireia, os deseo una larga vida llena de felicidad. Y a sus mamás y papás, gracias por su infinita ayuda.

A Aitana, por su complicidad y su alegría en mi día a día laboral.

A mis amistades, siempre dispuestas a escucharme, por todos vuestros consejos y los momentos compartidos.

A mis padres y mi hermana, por enseñarme a ser mejor persona, por creer en mí, por no fallarme nunca y estar siempre a mi lado. Sois mi ejemplo. Os quiero.

A Maria José y Jose, por cuidarnos incondicionalmente, estar siempre a nuestro lado y hacerme sentir como un hijo.

A Maria, mi alma gemela, por su amor y su paciencia, por compartir su vida conmigo. Gracias por tanto. A Marc, mi motor de vida, por regalarme todos los días tu amor incondicional con tu mirada. Vos estimo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	17
I. INTRODUCCIÓN	21
1. Embriología del sistema nervioso central	25
1.1. Desarrollo embrionario del SNC	25
1.2. Etapas del desarrollo del SNC. Interés médico	31
2. Anatomía del sistema nervioso central	32
2.1. Las meninges	32
2.2. Cerebro.....	34
2.3. Cerebelo	39
2.4. Tronco del encéfalo	41
2.5. Sistema límbico	42
2.6. Pares craneales.....	43
2.7. Médula espinal.....	43
3. Vascularización cerebral	46
3.1. Anatomía vascular del SNC.....	46
3.2. Fisiopatología de la hipoxia	50
4. Neurosonografía fetal.....	54
4.1. Medición de parámetros neurosonográficos bidimensionales...54	
4.1.1. La edad gestacional	54
4.1.2. Exámen neurosonográfico básico	56
4.1.3. Exámen neurosonográfico avanzado.....	63
4.2. Medición de parámetros Doppler en ACM.....	70
4.3. Medición de parámetros 3D y 4D mediante VOCAL	72
5. Otras técnicas de imagen: resonancia magnética	76
5.1. Seguridad	76
5.2. Ventajas y limitaciones	77
5.3. Indicaciones.....	77
5.4. Protocolo de estudio.....	78
5.5. Análisis e interpretación.....	79
5.6. Aplicaciones clínicas.....	82

6. Anomalías en el SNC y su método diagnóstico	87
6.1. Alteraciones ecográficas y defectos estructurales.....	87
6.1.1. Ventriculomegalia	87
6.1.2. Holoprosencefalia.....	90
6.1.3. Agenesia del cuerpo calloso	91
6.1.4. Malformaciones de la fosa posterior	92
6.1.5. Porencefalia	95
6.1.6. Hidranencefalia	96
6.1.7. Quistes del plexo coroideo	97
6.1.8. Quiste aracnoideo	98
6.1.9. Microcefalia	99
6.1.10. Lisencefalia	100
6.1.11. Defectos del tubo neural	101
6.2. Lesión neurológica perinatal.....	105
7. Antecedentes. Las tablas de normalidad en neurosonografía.....	113
II. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	119
III. OBJETIVOS	123
1. Objetivo principal.....	125
2. Objetivos secundarios.....	125
IV. MATERIAL	127
1. Tipo de estudio.....	129
2. Criterios de inclusión.....	130
2.1. Criterios generales.....	130
2.2. Criterios específicos	130
3. Criterios de exclusión.....	131
3.1. Criterios generales.....	131
3.2. Criterios específicos	131
4. Tamaño muestral	133
5. Descripción de la muestra y reclutamiento	135
6. Método de muestreo	136
7. Procedencia de los sujetos	137
8. Seguimiento	138
9. Datos epidemiológicos maternos	140
10. Datos epidemiológicos fetales y neonatales	143

V. MÉTODO	147
1. El equipo ecográfico.....	149
2. Definición de las variables a estudio.....	153
3. Técnica de medición de parámetros de la biometría fetal	155
4. Medición de parámetros neurosonográficos bidimensionales	160
4.1. Cortes axiales	160
4.2. Cortes coronales.....	167
4.3. Cortes sagitales	169
5. Medición de parámetros Doppler en arteria cerebral media	172
6. Medición de parámetros ecográficos 3D y 4D mediante VOCAL	175
7. Estrategia de análisis	177
8. Variabilidad interobservador	179
9. Plan de trabajo	182
9.1. Fases	182
9.2. Cronograma.....	184
9.3. Memoria económica	184
9.4. Aspectos éticos y protección de datos de las pacientes	185
VI. RESULTADOS.....	187
VII. DISCUSIÓN	239
VIII. CONCLUSIONES	251
IX. ANEXOS	255
X. BIBLIOGRAFÍA	263

ÍNDICE DE FIGURAS

- Fig 1Formación del tubo neural.
- Fig 2Cierre del tubo neural.
- Fig 3Desarrollo de placa basal y alar.
- Fig 4Evolución de las vesículas encefálicas entre la 3ª y la 5ª semana.
- Fig 5Desarrollo del encéfalo desde las cinco vesículas.
- Fig 6Esquema de las meninges.
- Fig 7Distribución de los ventrículos cerebrales.
- Fig 8Estructuras del diencefalo.
- Fig 9Anatomía del cerebelo. Esquema y RMN con cavernoma en hemisferio cerebelar izquierdo.
- Fig 10Visión del tronco del encéfalo mediante RMN.
- Fig 11Corte transversal de la médula espinal.
- Fig 12Visualización de arteria pericallosa mediante Power-Doppler.
- Fig 13Polígono de Willis.
- Fig 14Corte sagital medio de cabeza fetal de 23 semanas mediante ecografía vaginal
- Fig 15Corte sagital medio de cabeza fetal de 33 semanas mediante ecografía vaginal.
- Fig 16Plano tranventricular en feto de 20 semanas.
- Fig 17Plano transcerebeloso en feto de 20 semanas.
- Fig 18Plano transtalámico en feto de 20 semanas.
- Fig 19Cerebelo en feto de 20 semanas.
- Fig 20Cisterna magna en feto de 20 semanas.
- Fig 21Cisura de Silvio en feto de 27 semanas.
- Fig 22Cisura parietooccipital en feto de 21 semanas.
- Fig 23Ínsula en feto de 23 semanas.
- Fig 24Plano coronal del cuerpo calloso en feto de 27 semanas.
- Fig 25Plano sagital del cuerpo calloso en feto de 32 semanas.
- Fig 26Onda de la arteria cerebral media y su captación.
- Fig 27Meningocele feto de 20 semanas (reconstrucción tridimensional).
- Fig 28Volúmen vascular cerebral a partir de reconstrucción multiplanar.

- Fig 29RMN fetal. Cortes de cabeza fetal en semana 20: sagital, axial y coronal. Cortes de cabeza fetal en semana 25: sagital, axial y coronal. Se observa cisura interhemisférica, Silvio, parietooccipital, calcarina e hipocampal.
- Fig 30 Mielinización y desarrollo cortical normal en RMN (T2) fetal de gestación de 25 semanas (corte axial).
- Fig 31Lisencefalia y agenesia de cuerpo calloso en RMN de feto de 23 semanas.
- Fig 32Ventriculomegalia moderada en feto de 19 semanas.
- Fig 33Ventriculomegalia grave en feto de 21 semanas.
- Fig 34Holoprosencefalia alobar en feto de 19 semanas.
- Fig 35Agenesia de cuerpo calloso con ventrículo en lágrima en feto de 21 semanas.
- Fig 36Cerebelo con el signo del plátano en feto de 20 semanas.
- Fig 37Megacisterna magna en feto de 21 semanas.
- Fig 38Quistes de los plexos coroideos bilaterales.
- Fig 39Quiste aracnoideo medial por encima del cerebelo en feto de 23 semanas (corte coronal).
- Fig 40Lisencefalia y microcefalia secundarias a infección por virus Zika en feto de 30 semanas.
- Fig 41Feto con exencefalia.
- Fig 42Meningocele en feto de 20 semanas.
- Fig 43Gráfica con percentiles para el asta anterior de los ventrículos laterales según edad gestacional.
- Fig 44Gráfica con percentiles para el cuarto ventrículo según edad gestacional.
- Fig 45Fórmula para el cálculo del tamaño muestral.
- Fig 46-47 ...Esquema de reclutamiento y seguimiento.
- Fig 48Histograma de la variable edad materna en la población estudiada.
- Fig 49Gráfico de sectores con el número de gestaciones previas de la muestra objeto de nuestro de estudio.
- Fig 50Histograma de la variable edad gestacional en la muestra estudiada.
- Fig 51Gráfico de sectores representando el sexo fetal.

- Fig 52Gráfico de sectores que muestra la presentación fetal.
- Fig 53Gráfico de sectores que muestra el dorso fetal.
- Fig 54Gráfico de sectores representando la localización de la placenta.
- Fig 55Equipo ecográfico de alta resolución Voluson E6.
- Fig 56Sonda específica volumétrica RAB4-8-D para la vía abdominal y sonda transductor RIC5 para la vía vaginal.
- Fig 57Corte transversal para comprobar el dorso fetal.
- Fig 58Cantidad de líquido amniótico normal.
- Fig 59Medición del diámetro biparietal.
- Fig 60Medición de la circunferencia cefálica.
- Fig 61Medición de la circunferencia abdominal.
- Fig 62Medición de la longitud femoral fetal.
- Fig 63Placenta anterior en gestación de 27 semanas.
- Fig 64Glomus del plexo coroideo.
- Fig 65Medición del atrium del asta posterior del ventrículo lateral.
- Fig 66Medición del diámetro transversal del cerebelo.
- Fig 67Medición del área y circunferencia del hemisferio cerebeloso.
- Fig 68Medición del diámetro anteroposterior de la cisterna magna.
- Fig 69Medición del diámetro transversal del CSP.
- Fig 70Medición del cuarto ventrículo en su diámetro anteroposterior (izquierda) y ancho (derecha).
- Fig 71Medición del diámetro frontooccipital.
- Fig 72Tálamos en feto de 20 semanas.
- Fig 73Giro hipocampal en feto de 27 semanas.
- Fig 74Cisura de Silvio en proceso de operculización. Ángulo obtuso en feto de 21 semanas, ángulo agudo en feto 27 semanas.
- Fig 75Cisura parietooccipital en feto de 21 semanas.
- Fig 76Medición de la cisura de Silvio y de la ínsula.
- Fig 77Medición del tercer ventrículo.
- Fig 78Medición del ancho del cuerpo calloso.
- Fig 79Medición del grosor del cuerpo calloso.
- Fig 80Medición de las astas anteriores de los ventrículos laterales.
- Fig 81Medición distancia cráneo-cortical del espacio subaracnoideo.
- Fig 82Medición de la distancia seno-cortical del espacio subaracnoideo.

- Fig 83Medición de la longitud del cuerpo calloso.
- Fig 84Medición del diámetro anteroposterior de la protuberancia.
- Fig 85Medición de la altura del vermix.
- Fig 86Medición del diámetro anteroposterior del vérmix.
- Fig 87Medición del área y la circunferencia del vérmix.
- Fig 88Aplicación del Doppler color a la arteria cerebral media.
- Fig 89Ampliación de la arteria cerebral media.
- Fig 90Onda y cálculo del IR, IP y VPS de la ACM.
- Fig 91Medición de volúmenes cerebelares.
- Fig 92Medición del volúmenes intracraneales.
- Fig 93Gráfico de Bland-Altman para la longitud del cuerpo calloso.
- Fig 94Gráfico de Bland-Altman para el volumen intracrenal.
- Fig 95Diámetro biparietal a lo largo de la gestación.
- Fig 96Diámetro occipitofrontal a lo largo de la gestación.
- Fig 97Circunferencia cefálica a lo largo de la gestación.
- Fig 98Circunferencia abdominal a lo largo de la gestación.
- Fig 99Longitud femoral a lo largo de la gestación.
- Fig 100Peso fetal estimado a lo largo de la gestación.
- Fig 101Diámetro transversal del CSP a lo largo de la gestación.
- Fig 102Asterios posteriores de los ventrículos laterales en la gestación.
- Fig 103Ancho del tercer ventrículo a lo largo de la gestación.
- Fig 104Cisura de Silvio a lo largo de la gestación.
- Fig 105Ínsula a lo largo de la gestación.
- Fig 106Diámetro transversal del cerebelo a lo largo de la gestación.
- Fig 107Diámetro anteroposterior de la CM a lo largo de la gestación.
- Fig 108Área hemisferio cerebeloso a lo largo de la gestación.
- Fig 109Circunferencia hemisferio cerebeloso a lo largo de la gestación.
- Fig 110Diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo a lo largo de la gestación.
- Fig 111Diámetro transversal del cuarto ventrículo en la gestación.
- Fig 112Longitud del cuerpo calloso a lo largo de la gestación.
- Fig 113Ancho del cuerpo calloso a lo largo de la gestación.
- Fig 114Grosor del cuerpo calloso a lo largo de la gestación.
- Fig 115Asterios anteriores de los VL a lo largo de la gestación.

Fig 116Diámetro anteroposterior de la protuberancia en la gestación.

Fig 117Altura del vérmix a lo largo de la gestación.

Fig 118Diámetro anteroposterior del vérmix a lo largo de la gestación.

Fig 119Área del vérmix a lo largo de la gestación.

Fig 120Circunferencia del vérmix a lo largo de la gestación.

Fig 121Espacio subaracnoideo cráneocortical a lo largo de la gestación.

Fig 122Espacio subaracnoideo senocortical a lo largo de la gestación.

Fig 123IP de la ACM a lo largo de la gestación.

Fig 124IR de la ACM a lo largo de la gestación.

Fig 125VPS de la ACM a lo largo de la gestación.

Fig 126Volúmen intracraneal a lo largo de la gestación.

Fig 127Volúmen cerebelar a lo largo de la gestación.

Fig 128Morfología de la cisura de Silvio según la edad gestacional.

Fig 129Visión general del calculador en la hoja de Excel.

Fig 130Desplegable donde se debe seleccionar la edad gestacional.

Fig 131Casilla donde se debe introducir la medición del feto a estudio.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1Diferenciación del sistema nervioso central.

Tabla 2Tabla de percentiles del diámetro transcerebelar total según edad gestacional.

Tablas 3.....Tabla de percentiles de la circunferencia del hemisferio cerebelar según edad gestacional.

Tabla 4Tabla de percentiles del área hemisférica cerebelar según edad gestacional.

Tabla 5Tabla de percentiles del vérmix cerebeloso según edad gestacional

Tabla 6Tabla de percentiles para el ancho del tercer ventrículo según edad gestacional.

Tabla 7Cronograma en calendario.

Tabla 8Valores estadísticos descriptivos de las variables continuas.

Tabla 9Percentiles para diámetro biparietal a lo largo de la gestación.

Tabla 10Percentiles para DOF a lo largo de la gestación.

Tabla 11Percentiles para CC a lo largo de la gestación.

Tabla 12Percentiles para AC a lo largo de la gestación.

Tabla 13Percentiles para LF a lo largo de la gestación.

Tabla 14Percentiles para PFE a lo largo de la gestación.

Tabla 15Percentiles para diámetro transversal del CSP.

Tabla 16Datos epidemiológicos de las astas posteriores de los VL.

Tabla 17Percentiles para astas posteriores de los VL.

Tabla 18Percentiles para TV a lo largo de la gestación.

Tabla 19Percentiles para CS a lo largo de la gestación.

Tabla 20Percentiles para ínsula a lo largo de la gestación.

Tabla 21Percentiles para DTC a lo largo de la gestación.

Tabla 22Percentiles para CM a lo largo de la gestación.

Tabla 23Percentiles para AHC a lo largo de la gestación.

Tabla 24Percentiles para CHC a lo largo de la gestación.

Tabla 25Percentiles para DAP CV a lo largo de la gestación.

Tabla 26Percentiles para DT CV a lo largo de la gestación.

Tabla 27Percentiles para LCC a lo largo de la gestación.

Tabla 28Percentiles para ACC a lo largo de la gestación.

Tabla 29Percentiles para GCC a lo largo de la gestación.
Tabla 30Percentiles para AA VL a lo largo de la gestación.
Tabla 31Percentiles para protuberancia a lo largo de la gestación.
Tabla 32Percentiles para ALV a lo largo de la gestación.
Tabla 33Percentiles para DAPV a lo largo de la gestación.
Tabla 34Percentiles para ARV a lo largo de la gestación.
Tabla 35Percentiles para CIV a lo largo de la gestación.
Tabla 36Percentiles para ECC a lo largo de la gestación.
Tabla 37Percentiles para ESC a lo largo de la gestación.
Tabla 38Percentiles para VIC a lo largo de la gestación.
Tabla 39Percentiles para VC a lo largo de la gestación.

LISTADO DE ABREVIATURAS

3DTres dimesiones
4DCuatro dimensiones

A

AA VLAstras anteriores de los ventrículos laterales
ACCAncho del cuerpo calloso
ACM.....Arteria cerebral media
AHCÁrea del hemisferio cerebeloso
ALV.....Altura del vérmix
AMMAsociación Médica Mundial
AMP.....Adenosín monofosfato
AP VLAstras posteriores de los ventrículos laterales
ARVÁrea del vérmix
ASL.....Arterial spin labelling
ATP.....Adenosín trifosfato

C

CEICComité Ético y de Investigación Clínica
CA.....Circunferencia abdominal
CBFCerebral blood flow
CCCircunferencia craneal
CCICoeficiente de correlación intraclase
CIRCrecimiento intrauterino retardado
CIV.....Circunferencia del vérmix
CM.....Cisterna magna
CMV.....Citomegalovirus
COMS.....Síndrome cerebrooculomuscular
CRICompound resolution imaging
CS.....Cisura de Silvio
CSPCávum del septum pellucidum

CHC.....Circunferencia del hemisferio cerebeloso

D

DAP CVDiámetro anteroposterior del cuarto ventrículo

DAPV.....Diámetro anteroposterior del vérmix

DBPDiámetro biparietal

DE.....Desviación estándar

DNA.....Ácido desoxirribonucleico

DOFDiámetro occipitofrontal

DOFDiámetro occipitofrontal

DT CV.....Diámetro transversal del cuarto ventrículo

DTCDiámetro transversal del cerebelo

E

ECCEspacio craneocortical

EGEdad gestacional

ESCEspacio senocortical

F

FIC.....Fichero de investigación clínica

FIESTA.....Fast Imaging Employing STady-state Acquisition

G

GCC.....Grosor del cuerpo caloso

H

HI.....Optimización de armónicos

HIV.....Hemorragia intraventricular

I

I.....Ínsula
IC.....Índice cefálico
IFN.....Interferón
ILInterleukina
IPÍndice de pulsatilidad
IR.....Índice de resistencia
ISUOG.....International Society of Ultrasound in Obstetrics Gynecology

L

LCCLongitud del cuerpo calloso
LCRLíquido cefalorraquídeo
LFLongitud femoral
LOPD.....Ley Orgánica de Protección de Datos
LPV.....Leucomalacia periventricular

N

NIRSNear-infrared spectroscopy

P

PProtuberancia
PEGPequeño para la edad gestacional
PET.....Tomografía por emisión de positrones
PFE.....Peso fetal estimado

R

RLOPDReglamento de la LOPD
RMResonancia magnética
RMNResonancia magnética nuclear

S

SD.....Desviación estándar

SEGOSociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SNCSistema nervioso central

SRI.....Speckle reduction imaging

T

TAM.....Macrófagos asociados a tumor conocidos

TNF.....Factor de necrosis tumoral

TUI.....Targeted ultrasound initiative

TVTercer ventrículo

U

US.....Ultrasonido

V

VC.....Volumen cerebelar

VCI.....Imagen de contraste de volumen

VIC.....Volumen intracraneal

VOCALVirtual Organ Computer Aided anaLysis

VPSVelocidad piso sistólica

RESUMEN

El sistema nervioso central inicia su desarrollo en las primeras semanas de la gestación, sometiéndose a un gran número de cambios estructurales a lo largo de todo el periodo intrauterino. Se debe destacar la importancia del adecuado desarrollo de dicho sistema, puesto que es uno de los más importantes de la anatomía fetal, y que se expone a las malformaciones morfológicas de mayor importancia, por detrás del corazón. Es por ello que la neuroanatomía fetal requiere un control ecográfico estrecho para comprobar el crecimiento adecuado y para el diagnóstico precoz de anomalías. La ecografía del sistema nervioso central es el método de elección para el cribado de rutina del feto y de la anatomía cerebral fetal, existiendo otras técnicas de imagen como la resonancia magnética, con un mayor coste y con indicaciones restringidas. La neurosonografía fetal avanzada incluye el estudio fetal en los planos transverso, sagital y coronal, estableciéndose todos los cortes necesarios para identificar todas las estructuras de forma metódica, así como la ecografía tridimensional.

Así pues, surge el objetivo principal del trabajo, que es evaluar los parámetros de normalidad de la anatomía cerebral fetal a lo largo de toda la gestación en nuestra población mediterránea, y elaborar valores de referencia para el control y estudio neurosonográfico. Con ello, se conseguirá comprobar si a lo largo de la gestación existen diferencias según sexo en los valores obtenidos de determinados parámetros, comprobar si a lo largo de la gestación existen diferencias según edad gestacional, y establecer mediciones neurosonográficas tridimensionales para integrarlas en los parámetros ya conocidos en gestaciones normales.

Se selecciona la muestra a partir de pacientes controladas en el Hospital Universitario de La Plana de Vila-real, centro que atiende a las poblaciones del Departamento de Salud de La Plana. Se emplea el ecógrafo de alta resolución Voluson E6 de General Electrics, equipado con sonda volumétrica, y se realizan las captaciones adecuadas según la metodología.

Se presentan las tablas de normalidad de diferentes estructuras cerebrales de interés, incluyendo volúmenes, determinando los percentiles para cada una de ellas en función de la edad gestacional. Además, se determina la ecuación con el modelo de regresión que mejor se ajusta a cada

una de ellas, y una representación gráfica mediante diagramas de dispersión, que en este caso están descritas para más parámetros que en estudios previos.

Así pues, se consigue ver el crecimiento de las estructuras cerebrales a lo largo de la edad gestacional, ya que cada una de ellas seguirá un patrón de crecimiento diferente, y por tanto será útil la consulta de dicha tendencia en las tablas para poder valorar la normalidad o posibilidad de alteración para cada caso. Se debe considerar también el origen de la muestra de este estudio, que está constituida exclusivamente por gestantes españolas. En determinados casos existen diferencias significativas para las dos muestras -del estudio y de la bibliografía existente-, lo que plantea que pueden haber diferencias con respecto a la población de referencia. Existirán también diferencias estadísticamente significativas en función del sexo fetal, para las astas anteriores de los ventrículos laterales y para la circunferencia del vérmix, siendo mayores para los fetos de sexo masculino.

Respecto a la correlación entre la mayoría de parámetros neurosonográficos y la edad gestacional, se expresan también coincidencias con la literatura preexistente, siendo generalmente de tipo lineal. En cuanto a la reproducibilidad del estudio, existe una concordancia importante entre observadores, tanto para las medidas bidimensionales como tridimensionales. Finalmente, cabe destacar la importancia de la vía vaginal para el estudio del sistema nervioso central, obteniéndose mejores resultados.

PALABRAS CLAVE

Neurosonografía fetal, sistema nervioso central, tablas de normalidad, ecografía tridimensional.

I. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) comienza a desarrollarse y conformarse desde las primeras semanas de gestación, siendo de gran importancia la exploración ecográfica desde edades gestacionales precoces, con la finalidad de revisar la anatomía fetal y de alcanzar diagnósticos ecográficos de forma precoz. Aún considerando esto, debemos tener en cuenta las limitaciones de esta técnica, principalmente en referencia al sistema nervioso central, así como la incertidumbre respecto al pronóstico de ciertas alteraciones neurológicas.

Desde el inicio de la ecografía en el área de la obstetricia en los años 50, a cargo de Ian Donald y sus colaboradores (1), se ha mejorado destacablemente, tanto en los equipos ecográficos como en las técnicas para mejorar el diagnóstico de las alteraciones estructurales en el feto. Así pues, la evolución de esta prueba diagnóstica durante los últimos años ha permitido la aparición de la ultrasonografía dinámica, bidimensional y recientemente tridimensional y 4D. Con éstas, se obtiene una exploración física que se combina con la dinámica del feto y los flujo captados mediante Doppler, para el estudio de la vascularización fetal y placentaria. (2) Así pues, la importante mejora en la capacidad diagnóstica convierte al ecógrafo en un instrumento imprescindible para el diagnóstico de defectos congénitos.

Las malformaciones del sistema nervioso central son unas de las malformaciones congénitas más frecuentes, ya que son los hallazgos morfológicos más habituales en medicina fetal por detrás de las malformaciones cardíacas. No obstante, a diferencia de las primeras, su pronóstico es, en la mayoría de casos, más incierto, y la información que se puede ofrecer a los padres es más frecuentemente limitada. Las principales razones son la frecuente asociación de estas lesiones a trastornos genéticos y el impredecible comportamiento de algunas de ellas desde el punto de vista evolutivo.

Los defectos del tubo neural son los más frecuentes y afectan al 0,1-0,2% de los recién nacidos. A pesar de que la incidencia de las anomalías intracraneales es incierta, a partir de datos de estudios de seguimiento a largo

plazo se estima que podrían presentarse en alrededor de 1 de cada 100 recién nacidos. Son la segunda causa de discapacidad en la infancia y el origen de lesiones severas y permanentes sin posibilidad de plantear opciones terapéuticas en la mayor parte de los casos. (3)(4)

El desarrollo del SNC presenta unas peculiaridades diferenciales del resto de los órganos. El desarrollo de las diferentes estructuras se mantiene durante toda la gestación y prosigue después del nacimiento. Por esta razón está expuesto a que se produzcan alteraciones importantes y malformaciones por el efecto de accidentes o por la presentación de situaciones de riesgo de diferente naturaleza en cualquier edad gestacional (infecciones, traumatismos, hipoxia...). Por lo tanto, en la planificación de la detección prenatal de sus anomalías debe tenerse en cuenta que los patrones de normalidad cambian con la edad gestacional, que las lesiones son progresivas (ya que pasa un tiempo desde que se ha presentado la situación de riesgo hasta que la anomalía se evidencia en la imagen), y que una ecografía normal en la semana 20 no excluye patología que se pueda presentar posteriormente.

1. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.1. DESARROLLO EMBRIONARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso humano empieza a desarrollarse durante la tercera semana posterior a la fecundación del óvulo (embrión de aproximadamente 1,5 mm). Lo primero en aparecer es una placa alargada de origen ectodérmico llamada placa neural, la que pronto se transforma en un surco neural, seguido luego por una fusión de la región dorsal que determina la formación del tubo neural. En esta etapa, un grupo de células ectodérmicas vecinas al sitio de cierre del tubo neural se separan para constituir las crestas neurales. El cierre del tubo neural no es simultáneo a lo largo de él, sino que comienza en la región cervical del embrión progresando luego hacia caudal y más hacia cefálico.

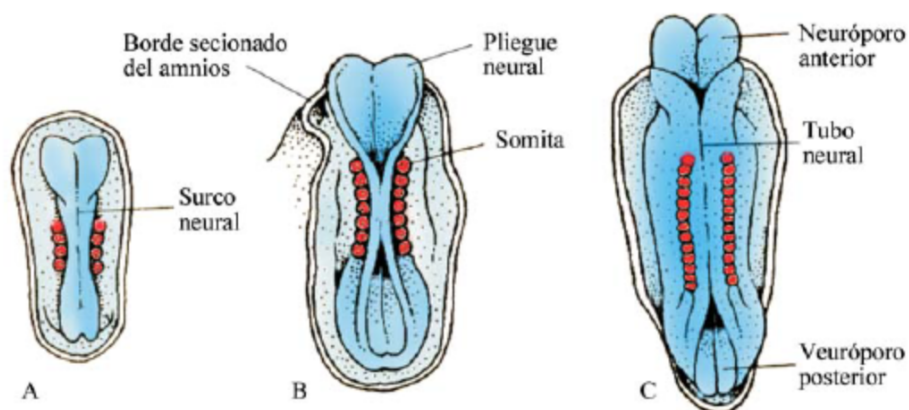


Fig 1. Formación del tubo neural (5)

El tubo permanece temporalmente abierto a la cavidad amniótica en los denominados neuroporos anterior o cefálico y posterior o caudal. El neuroporo cefálico es el primero en cerrarse a los 25 días de gestación; dos días más tarde se cierra el neuroporo caudal. Un defecto en el cierre de los neuroporos produce una alteración grave en el desarrollo del SNC (anencefalia y mielosquisis, por ejemplo). El tubo neural es el que da origen a todo el sistema nervioso central, mientras que las crestas neurales darán origen a casi todo el sistema nervioso periférico, las leptomeninges (piamadre y aracnoides), melanocitos, médula suprarrenal y odontoblastos.

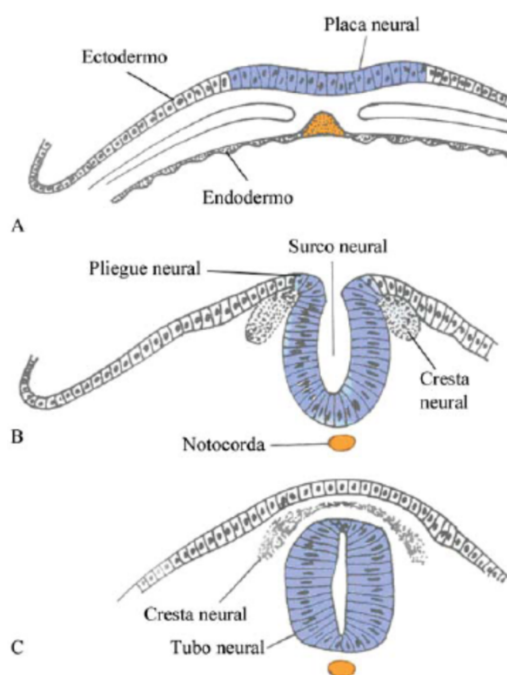


Fig 2. Cierre del tubo neural (5)

A diferencia del tubo neural, que permanece como una estructura continua, las crestas neurales se fragmentan con la aparición de los somitos, originando así los ganglios de la raíz posterior de la médula espinal. Tras su cierre, el tubo neural produce una intensa proliferación celular en la capa neuroepitelial o matriz, distinguiéndose en este periodo la formación de la capa del manto que originará la sustancia gris y la capa marginal que originará la sustancia blanca.

Regionalmente, en el tubo neural se distingue la formación de una placa basal (ventral) y de una placa alar (dorsal) separadas por el surco limitante. Dorsalmente a la placa alar se describe la lámina del techo, y ventralmente a la placa basal se describe la lámina del piso. Las neuronas que se originan en las vecindades del surco limitante tendrán una función visceral, mientras que aquellas que lo hacen de la región dorsal de la lámina alar y de la región ventral de la lámina basal serán somatosensitivas y somatomotoras, respectivamente.

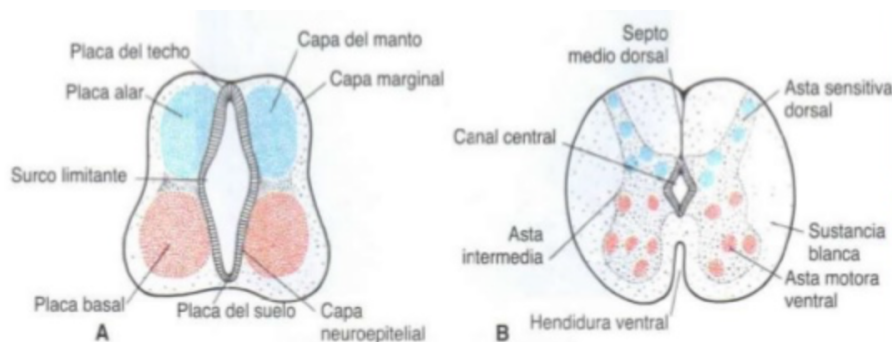


Fig 3. Desarrollo de placa basal y alar (6)

Además de las neuronas, en el sistema nervioso se encuentran las células de glía o neuroglia. De ellas, los astrocitos y las células de la oligodendroglia se originan del tubo neural, mientras que las células de Schwann y las células satélites se originan de las crestas neurales. Los axones de las neuronas sensitivas de los ganglios espinales establecen contacto sináptico con las neuronas del SNC, mientras que sus dendritas lo hacen con los órganos blancos correspondientes (músculos, articulaciones, piel o mucosas). Como también las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal han enviado sus axones hacia los músculos estriados, tempranamente se forman vías que establecen arcos reflejos funcionales. Esto último requiere que se haya producido la mielinización de los axones correspondientes, la cual es realizada por las células de Schwann en los nervios periféricos y por las células de la oligodendroglia en el SNC.

Cuando el embrión tiene doce semanas, la médula espinal se extiende a lo largo de todo el canal raquídeo. A partir de este momento, las vértebras y cartílagos intervertebrales crecen más rápido que la médula espinal, por lo que en el recién nacido el extremo caudal de ella se encuentra a nivel de la tercera vértebra lumbar. Esto explica que las raicillas sensitivas y motoras tengan una orientación oblicua y casi vertical en los segmentos más caudales de la médula espinal.

En el extremo cefálico, el tubo neural se expande diferenciándose en tres vesículas encefálicas primarias, que desde caudal a cefálico son: rombencéfalo (cerebro posterior), mesencéfalo (cerebro medio) y prosencéfalo

(cerebro anterior). Posteriormente, estas tres vesículas se transforman en cinco por división del prosencéfalo y rombencéfalo.

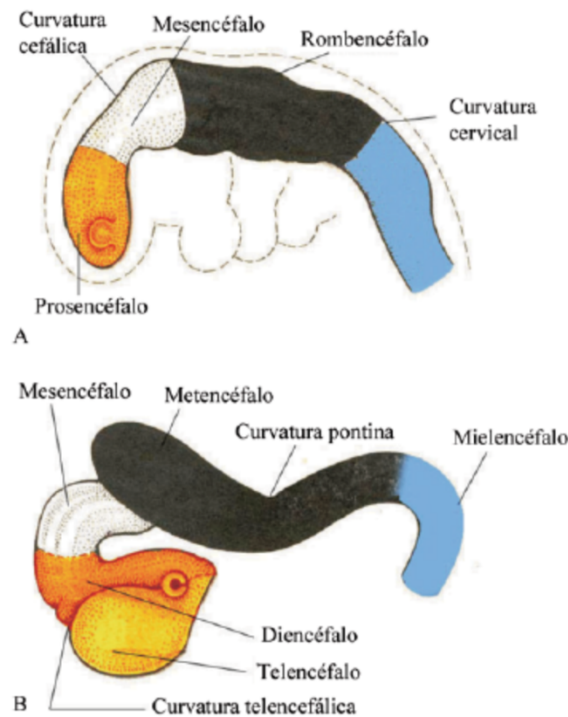


Fig 4. Evolución de las vesículas encefálicas entre la 3ª y la 5ª semana.

La vesícula más caudal (mielencéfalo) origina el bulbo raquídeo y posee una placa basal para las neuronas eferentes viscerales y somáticas, y una placa alar para las neuronas aferentes viscerales y somáticas.

El metencéfalo originará al puente o protuberancia (vía que permite la comunicación entre la médula espinal y las cortezas cerebral y cerebelosa) y al cerebelo (centro de coordinación de las funciones de postura y movimiento). Consta de las placas basal y alar típicas.

El mesencéfalo originará la estructura anatómica del mismo nombre; constituye la vesícula encefálica más primitiva con un desarrollo muy parecido a la médula espinal, lo que se comprueba al tener las placas basal eferente y alar aferente bien definidas. Las placas alares originarán los colículos o tubérculos cuadrigéminos: los anteriores de función visual, y los posteriores de función auditiva.

El diencefalo (la parte posterior del prosencéfalo) originará el tálamo, hipotálamo, epitálamo, neurohipófisis y retina a partir de una delgada placa del techo y una gruesa placa alar. La bolsa de Rathke forma la adenohipófisis, y el diencefalo dará origen al lóbulo posterior o neurohipófisis que recibe fibras hipotalámicas.

Por último, el telencéfalo (la vesícula más rostral) originará la corteza cerebral, la lámina terminal (utilizada por las comisuras como una vía de conexión interhemisférica) y el cuerpo estriado.

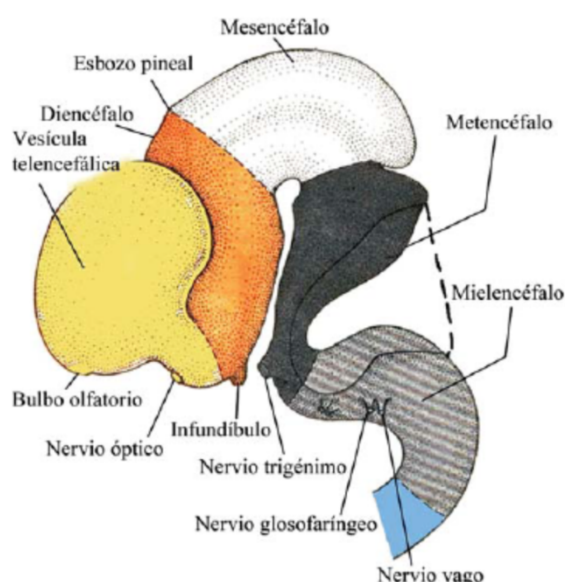


Fig 5. Desarrollo del encéfalo desde las cinco vesículas.

Las regiones telencefálicas pronto toman íntimo contacto con el diencefalo. Las cavidades ventriculares se extienden desde la luz de la médula espinal hasta el cuarto ventrículo ubicado en el rombencéfalo, el cual se comunica con la cavidad del diencefalo (tercer ventrículo) a través de la estrecha luz del mesencéfalo (acueducto cerebral). A la vez, el tercer ventrículo se comunica con los ventrículos laterales (las cavidades del telencéfalo) a través de los agujeros interventriculares. Todo este sistema ventricular aloja al líquido cefalorraquídeo, el cual es producido por los plexos coroideos de los ventrículos tercero, cuarto y laterales. El taponamiento del sistema ventricular o del espacio subaracnoideo origina alteraciones tales como la ventriculomegalia.

Esta patología se encuentra íntimamente relacionada con el desarrollo de espina bífida con meningo mielocelo. (7–9)

Vesículas primarias	Vesículas secundarias	Derivados adultos	
		Paredes	Cavidades
Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales (cortex)	Ventrículos laterales
	Diencéfalo	Tálamo Hipotálamo Epitálamo Neurohipófisis	Tercer ventrículo
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Mesencéfalo	Acueducto
Rombencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia	Parte superior del 4º ventrículo
		Cerebelo	
	Mielencéfalo	Bulbo raquídeo	Parte inferior del 4º ventrículo

Tabla 1. Diferenciación del sistema nervioso central.

Como ya se ha dicho anteriormente, son frecuentes las malformaciones congénitas del SNC. Dentro de ellas, una de las más comunes son los defectos del cierre del tubo neural (disrafias), que se manifiestan en alrededor del 80% de los casos de malformaciones. Las malformaciones del SNC pueden ser provocadas por factores genéticos o por factores ambientales. En general, la mayoría de los defectos congénitos se debe a una combinación de ambos factores de riesgo. Las malformaciones no sólo afectan al SNC, sino que también pueden involucrar los tejidos circundantes (como huesos, tejido conectivo o músculos). Así como algunas malformaciones congénitas producen incapacidad funcional en algún grado, otras simplemente son incompatibles con la vida. (10,11)

1.2. ETAPAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. INTERÉS MÉDICO.

Podremos dividir el desarrollo del sistema nervioso central, por tanto, en distintas etapas con intereses diferentes en la patología.

1.2.1. PERIODO EMBRIONARIO

En esta etapa tiene lugar la formación de la placa neural (semana 4), el tubo y la cresta neural (semanas 5 y 6), y el desarrollo de la cara, las vesículas cerebrales y la fusión de las placas cerebelosas (semanas 6 a 8). Por ello, una alteración en este periodo puede expresarse más adelante en la formación de quistes enterógenos y fístulas, anencefalia, encefalocele, mielosquisis, espina bífida, malformación de Chiari, holoprosencefalia, malformación de Dandy-Walker o craneosinostosis.

1.2.2. PERIODO FETAL

En este periodo se produce la proliferación celular en la zona periventricular, la diferenciación temprana de la glia y neuroblastos, muerte celular y migración de células de Purkinje (entre las semanas 8 y 18). Además, tiene lugar la migración de neuronas corticales y la formación del cuerpo calloso (entre la semana 14 y 26). Las alteraciones que partirán de alteraciones en esta fase son la microcefalia, la megalencefalia, y los trastornos de la migración celular como la lisencefalia, esquizefalia o la heterotopia.

1.2.3. PERIODO PERINATAL

Desde la semana 26 hasta los primeros meses postnatales tiene lugar la migración tardía, organización y maduración de la corteza cerebral y de la capa interna del cerebelo. Así pues, las displasias corticales menores y las alteraciones de la mielinización tendrán lugar más tardíamente. (12,13)

2. ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como hemos observado anteriormente, el sistema nervioso central es una estructura compleja con una formación muy determinada. Su función es, del mismo modo, muy amplia, ya que recoge estímulos, procesa y memoriza continuamente, adaptando las respuestas del cuerpo humano a las condiciones internas o externas. Respecto a su anatomía definitiva, de interés para el conocimiento de la disposición de todas sus estructuras integrantes, podemos decir que está constituido por las siguientes partes:

- Prosencéfalo:
 - Hemisferios cerebrales
 - Diencéfalo (tálamo e hipotálamo)
- Tronco encefálico
 - Mesencéfalo
 - Rombencéfalo
 - Protuberancia
 - Bulbo raquídeo
- Cerebelo
- Médula espinal

2.1. LAS MENINGES

Todo el neuroeje está protegido por estructuras óseas (cráneo y columna vertebral) y por tres membranas denominadas meninges. Las meninges envuelven por completo el neuroeje, interponiéndose entre este y las paredes óseas, y se dividen en encefálicas y espinales. De afuera hacia adentro, las meninges se denominan duramadre, aracnoides y piamadre.

2.1.1. DURAMADRE

La más externa, la duramadre, es dura, fibrosa y brillante. Envuelve completamente el neuroeje desde la bóveda del cráneo hasta el conducto sacro. Se distinguen dos partes:

Duramadre craneal: está adherida a los huesos del cráneo emitiendo prolongaciones que mantienen en su lugar a las distintas partes del encéfalo y contiene los senos venosos, donde se recoge la sangre venosa del cerebro. Los tabiques que envía hacia la cavidad craneana dividen esta en diferentes celdas: tentorio o tienda del cerebelo (un tabique transversal tendido en la parte posterior de la cavidad craneal que separa la fosa cerebral de la fosa cerebelosa), la hoz del cerebro (un tabique vertical y medio que divide la fosa cerebral en dos mitades), la tienda de la hipófisis (separa la celda hipofisiaria de la celda cerebral) y la hoz del cerebelo (que separa los dos hemisferios cerebelosos).

Duramadre espinal: encierra por completo la médula espinal. Por arriba, se adhiere al agujero occipital y por abajo termina a nivel de las vértebras sacras formando un embudo, el cono dural. Está separada de las paredes del conducto vertebral por el espacio epidural, que está lleno de grasa y recorrido por arteriolas y plexos venosos.

2.1.2. ARACNOIDES

La intermedia, la aracnoides, es una membrana transparente que cubre el encéfalo laxamente y no se introduce en las circunvoluciones cerebrales. Está separada de la duramadre por un espacio virtual (inexistente) llamado espacio subdural.

2.1.3. PIAMADRE

Membrana delgada, adherida al neuroeje, que contiene gran cantidad de pequeños vasos sanguíneos y linfáticos y está unida íntimamente a la superficie cerebral.

En su porción espinal forma tabiques dentados dispuestos en festón, llamados ligamentos dentados. Entre la aracnoides y la piamadre se encuentra el espacio subaracnoideo que contiene el líquido cefalorraquídeo y que aparece atravesado por un gran número de finas trabéculas.

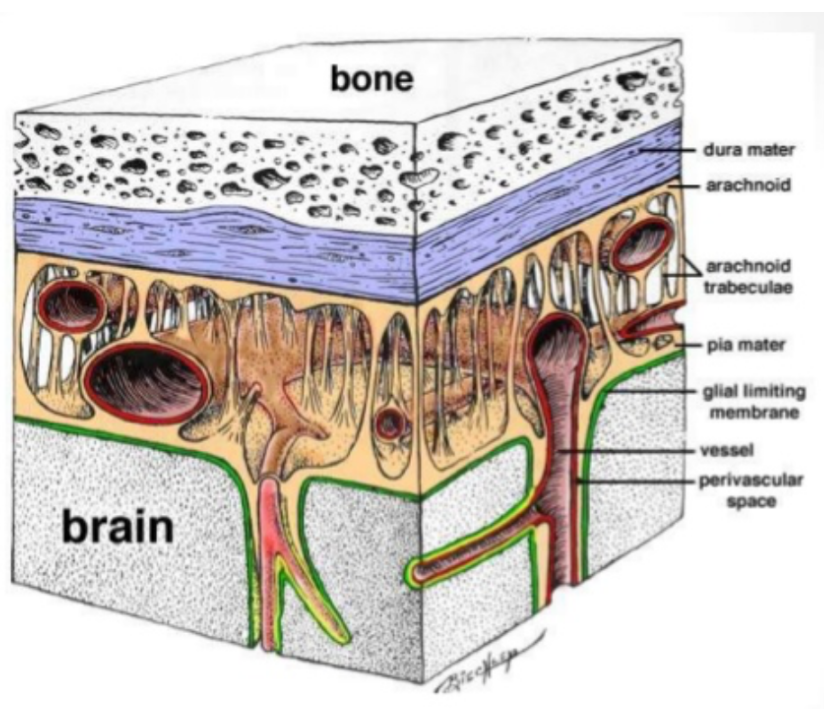


Fig 6. Esquema de las meninges (14).

2.2. CEREBRO

Constituye la masa principal del encéfalo y es lugar donde llegan las señales procedentes de los órganos de los sentidos, de las terminaciones nerviosas nociceptivas y propioceptivas. Se desarrolla a partir del telencéfalo. El cerebro procesa toda la información procedente del exterior y del interior del cuerpo y las almacena como recuerdos. Aunque el cerebro sólo supone un bajo porcentaje del peso del cuerpo, su actividad metabólica es tan elevada que consume una gran parte del oxígeno. Se divide en dos hemisferios cerebrales, separados por una profunda fisura, pero unidos por su parte inferior por un haz de fibras nerviosas de unos 10 cm en el adulto, llamado cuerpo calloso, que permite la comunicación entre ambos. Los hemisferios suponen el mayor porcentaje del peso cerebral y su gran superficie y su complejo desarrollo justifican el nivel superior de inteligencia del hombre si se compara con el de otros animales.

2.2.1. VENTRÍCULOS

Los ventrículos son dos espacios bien definidos y llenos de líquido que se encuentran en cada uno de los dos hemisferios. Los ventrículos laterales se conectan con un tercer ventrículo localizado entre ambos hemisferios, a través de pequeños orificios que constituyen los agujeros de Monro o forámenes interventriculares. El tercer ventrículo desemboca en el cuarto ventrículo, a través de un canal fino llamado acueducto de Silvio. El líquido cefalorraquídeo que circula en el interior de estos ventrículos y además rodea al sistema nervioso central sirve para proteger la parte interna del cerebro de cambios bruscos de presión y para transportar sustancias químicas.

Este líquido cefalorraquídeo se forma en los ventrículos laterales, en unos entramados vasculares que constituyen los plexos coroideos.

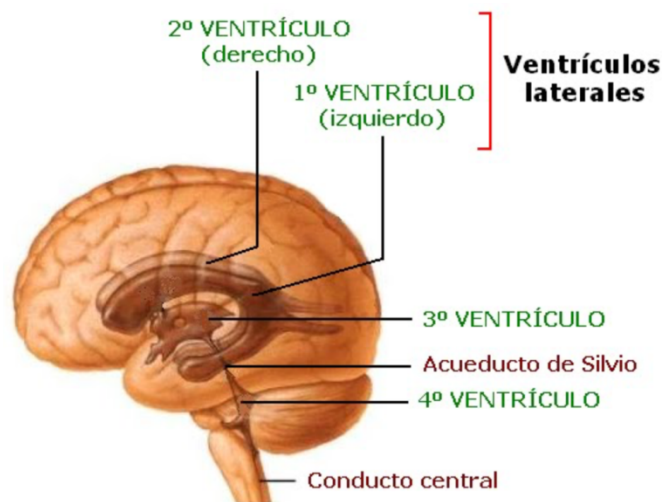


Fig 7. Distribución de los ventrículos cerebrales (15)

2.2.2. HEMISFERIO

En cada hemisferio se distinguen:

La corteza cerebral o sustancia gris, de unos 2mm de espesor, formada por capas de células amielínicas (sin vaina de mielina que las recubra). Debido a los numerosos pliegues que presenta, la superficie cerebral es unas 30 veces

mayor que la superficie del cráneo. Estos pliegues forman las circunvoluciones cerebrales, surcos y fisuras, y delimitan áreas con funciones determinadas, divididas en cinco lóbulos. Cuatro de los lóbulos se denominan frontal, parietal, temporal y occipital. El quinto lóbulo, la ínsula, no es visible desde fuera del cerebro y está localizado en el fondo de la cisura de Silvio. Los lóbulos frontal y parietal están situados delante y detrás, respectivamente, de la cisura de Rolando. La cisura parieto-occipital separa el lóbulo parietal del occipital, y el lóbulo temporal se encuentra por debajo de la cisura de Silvio.

La sustancia blanca, mas interna, está constituida sobre todo por fibras nerviosas amielínicas que llegan a la corteza. Desde del cuerpo calloso, miles de fibras se ramifican por dentro de la sustancia blanca. Si se interrumpen, los hemisferios se vuelven funcionalmente independientes.

2.2.3. DIENCÉFALO

El diencefalo origina el tálamo y el hipotálamo:

Tálamo

Esta parte del diencefalo consiste en dos masas esféricas de tejido gris, situadas dentro de la zona media del cerebro, entre los dos hemisferios cerebrales. Es un centro de integración de gran importancia que recibe las señales sensoriales y donde las señales motoras de salida pasan hacia y desde la corteza cerebral. Todas las entradas sensoriales al cerebro, excepto las olfativas, se asocian con núcleos individuales (grupos de células nerviosas) del tálamo.

Hipotálamo

El hipotálamo está situado debajo del tálamo en la línea media en la base del cerebro. Está formado por distintas regiones y núcleos hipotalámicos encargados de la regulación de los impulsos fundamentales y de las condiciones del estado interno de organismo (homeostasis, nivel de nutrientes, temperatura). El hipotálamo también está implicado en la elaboración de las

emociones y en las sensaciones de dolor y placer. En la mujer, controla el ciclo menstrual.

El hipotálamo actúa también como enlace entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. Así pues, tanto el núcleo supraóptico como el núcleo paraventricular y la eminencia mediana están constituidas por células neurosecretoras que producen hormonas que son transportadas hasta la neurohipófisis a lo largo de los axones del tracto hipotálamo-hipofisiario. Allí se acumulan para ser excretadas en la sangre o para estimular células endocrinas de la hipófisis.

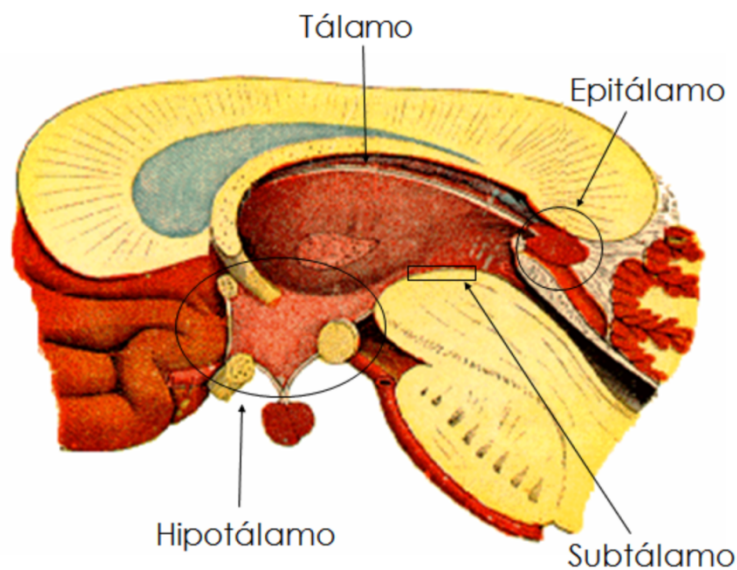


Fig 8. Estructuras del diencefalo (16)

2.2.4. ARQUITECTURA INTERNA DEL CEREBRO

La parte interna del cerebro está formada por los núcleos grises centrales rodeados de sustancia blanca, las formaciones comisurales que conectan ambos hemisferios y las cavidades ventriculares.

Núcleos grises del cerebro

Los núcleos grises del cerebro son formaciones de sustancia gris situadas en la proximidad de la base del cerebro; representan relevos en el curso de las vías que van a la corteza cerebral y de las que, desde la corteza,

descienden a otros segmentos del neuroeje (sobre todo, a los núcleos del mesencéfalo). Para cada hemisferio, los núcleos se dividen en: tálamo óptico, núcleo caudado, putamen, pallidum (los dos últimos constituyen juntos el núcleo lenticular) y antemuro o claustrum. Entre estos núcleos se encuentran interpuestas dos láminas de sustancia blanca, llamadas cápsula interna y cápsula externa; una tercera lámina, la cápsula extrema, está interpuesta entre el antemuro y la corteza cerebral del lóbulo de la ínsula.

La sustancia blanca de los hemisferios

La sustancia blanca está representada por sistemas de fibras que conectan entre sí diversos puntos de la corteza cerebral o la corteza con los distintos núcleos del neuroeje. Se espesa en determinadas zonas del cerebro: se extiende uniformemente bajo la corteza cerebral entre ésta y los núcleos centrales, formando el centro oval; además, se distribuye en láminas, aproximadamente verticales, que se interponen entre los núcleos centrales y entre éstos y la corteza, formando la cápsula interna, la cápsula externa y la cápsula extrema.

Las formaciones comisurales

Son sistemas de fibras mielínicas que conectan un hemisferio con el contralateral, es decir, el del lado opuesto. Están representadas por el cuerpo calloso, el fórnix o trígono, la comisura blanca anterior y el septum lucidum.

El cuerpo calloso se compone de una parte media, o tronco del cuerpo calloso, y dos extremos: el anterior se dobla hacia abajo, formando la rodilla del cuerpo calloso y termina adelgazando, recibiendo el nombre de pico del cuerpo calloso; el extremo posterior, redondeado, se llama esplenio o rodete del cuerpo calloso.

Por debajo del cuerpo calloso se encuentra otra formación comisural, llamada trígono o fórnix. El trígono aparece constituido por una porción central, llamada cuerpo del trígono que, en su parte posterior, está íntimamente unida al cuerpo calloso suprayacente. De la extremidad anterior del cuerpo del trígono parten dos prolongaciones acintadas, llamadas columnas o pilares

anteriores del trigono, que se repliegan hacia abajo, rodeando el polo anterior del tálamo óptico (con el que delimitan el agujero interventricular de Monro), y llegan hasta la superficie inferior del hipotálamo.

Por delante de las columnas del trigono, a nivel de la pared anterior del III ventrículo, se encuentra una lámina de sustancia blanca que une los centros olfatorios de los dos hemisferios, denominada comisura blanca anterior.

De los ángulos posteriores del cuerpo del trigono parten otras dos prolongaciones, los pilares posteriores que, separándose hacia abajo y hacia fuera, rodean el polo posterior del tálamo óptico y terminan, inferiormente, en la zona de la circunvolución del hipocampo.

En su parte anterior, el cuerpo calloso y el trigono están separados, formando un ángulo abierto hacia delante, ocupado por dos delgadas láminas de sustancia nerviosa, dispuestas sagitalmente a lo largo de la línea media. Estas dos láminas emparejadas; constituyen el septum lucidum, y separan las dos partes frontales de los ventrículos laterales.

2.3. CEREBELO

El cerebelo (metencéfalo) es un órgano presente en todos los vertebrados, pero con diferentes grados de desarrollo, y que alcanza su máximo nivel en los primates y en el hombre.

Ocupa las fosas occipitales inferiores y, por arriba, está cubierto por una lámina fibrosa, dependiente de la duramadre, llamada tienda del cerebelo, que lo separa de los lóbulos occipitales del cerebro. Por delante, se halla conectado al tronco del encéfalo mediante tres pares de cordones blancos, los pedúnculos cerebelosos superiores, medios e inferiores que, alejándose del hilio del cerebelo, llegan respectivamente al mesencéfalo, a la protuberancia y al bulbo. Tiene forma de elipsoide aplanado en sentido vertical, con un diámetro transversal de unos 9 cm en el adulto, anteroposterior de unos 6 cm, y vertical de unos 5 cm. Está formado esencialmente por tres partes: una central,

llamada lóbulo medio, y dos laterales, que constituyen los lóbulos laterales o hemisferios cerebelosos. En la superficie inferior del cerebelo, el vermis cerebeloso presenta anteriormente una eminencia redondeada, llamada úvula. Para poder observar por completo la superficie inferior del vermis cerebeloso, hay que separar los dos lóbulos de los hemisferios cerebelosos, llamados amígdalas que, al estar adosados al vermis, lo esconden en parte. Por delante de las amígdalas se encuentran dos lobulillos llamados flóculos. La superficie externa del cerebelo no es lisa, sino que está interrumpida por numerosos surcos que dividen a cada lóbulo en muchos lobulillos; otros más numerosos y menos profundos, son las láminas del cerebelo que dan a la superficie un característico aspecto estriado

Como las demás partes del neuroeje, el cerebelo está formado por la sustancia blanca y la sustancia gris. La corteza cerebelosa tiene un espesor de 1 mm. Se distinguen dos capas bien diferenciadas: una externa, de color gris claro, llamada capa molecular, y otra interna, de color amarillo rojizo, denominada capa granulosa; entre éstas se interpone una delgada capa constituida por gruesas células nerviosas, las células de Purkinje.

El cerebelo resulta esencial para coordinar los movimientos del cuerpo. Es un centro reflejo que actúa en la coordinación y el mantenimiento del equilibrio. El tono del músculo voluntario, como el relacionado con la postura y con el equilibrio, también es controlado por esta parte del encéfalo.

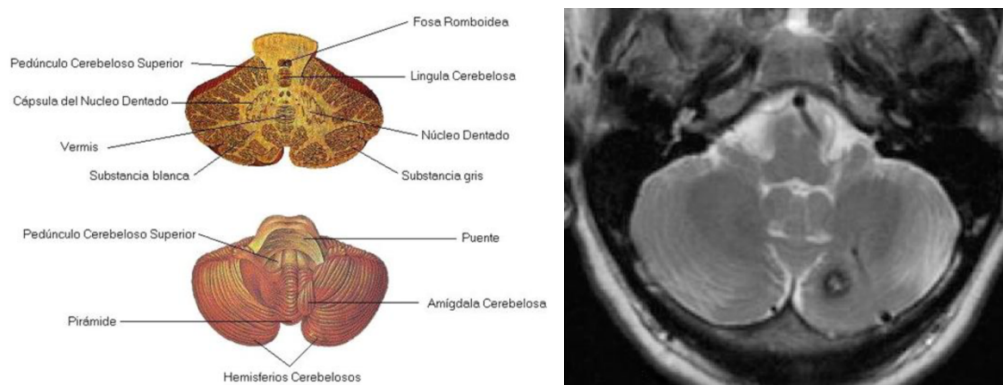


Fig 9. Anatomía del cerebelo. Esquema y RMN con cavernoma en hemisferio cerebelar izquierdo (17)

2.4. TRONCO DEL ENCÉFALO

El tronco del encéfalo está dividido anatómicamente en: mesencéfalo o cerebro medio, la protuberancia y el bulbo raquídeo.

2.4.1. MESENCÉFALO

El mesencéfalo se compone de tres partes. La primera consiste en los pedúnculos cerebrales, sistemas de fibras que conducen los impulsos hacia, y desde, la corteza cerebral. La segunda la forman los tubérculos cuadrigéminos, cuatro cuerpos a los que llega información visual y auditiva. La tercera parte es el canal central, denominado acueducto de Silvio, alrededor del cual se localiza la sustancia gris. La sustancia negra también aparece en el mesencéfalo, aunque no es exclusiva de éste. Contiene células que secretan dopamina. Los núcleos de los pares de nervios craneales tercero y cuarto (III y IV) también se sitúan en el mesencéfalo.

2.4.2. PROTUBERANCIA O PUENTE

Situada entre el bulbo raquídeo y el mesencéfalo, está localizada enfrente del cerebelo. Consiste en fibras nerviosas blancas transversales y longitudinales entrelazadas, que forman una red compleja unida al cerebelo por los pedúnculos cerebelosos medios. Este sistema compuesto de fibras conecta el bulbo raquídeo con los hemisferios cerebrales. En la protuberancia se localizan los núcleos para el quinto, sexto, séptimo y octavo (V, VI, VII y VIII) pares de nervios craneales.

2.4.3. BULBO RAQUÍDEO

Situado entre la médula espinal y la protuberancia, el bulbo raquídeo (mielencéfalo) constituye una extensión, en forma de pirámide, de la médula espinal. El origen de la formación reticular es parte primordial de esta estructura. Los núcleos del noveno, décimo, undécimo y duodécimo (IX, X, XI y XII) pares de nervios craneales se encuentran también en el bulbo raquídeo.

Los impulsos entre la médula espinal y el cerebro se conducen a través del bulbo raquídeo por vías principales de fibras nerviosas tanto ascendentes como descendentes. También se localizan los centros de control de las funciones cardíacas, vasoconstrictoras y respiratorias, así como actividades reflejas como el vómito.

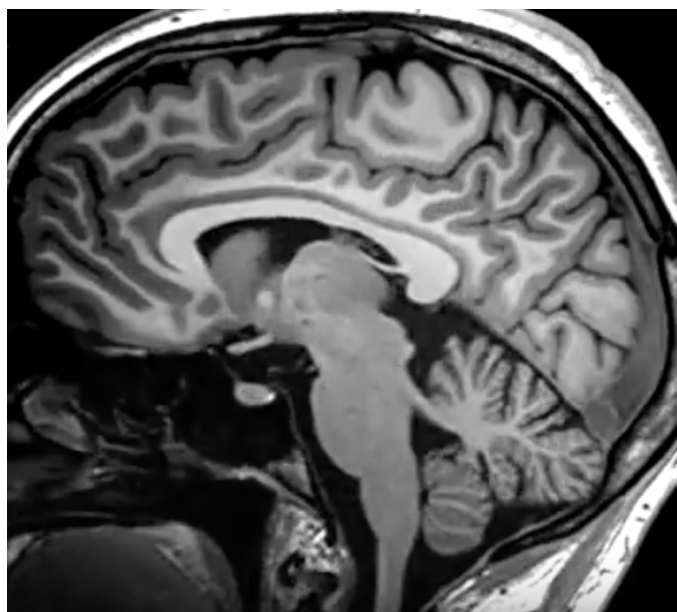


Fig 10. Visión del tronco del encéfalo mediante RMN (18)

2.5. SISTEMA LÍMBICO

Formado por partes del tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala, cuerpo calloso, septum y mesencéfalo, constituye una unidad funcional del encéfalo. Inicialmente se pensó que estaba ligado a la percepción olfativa, por lo que también se le denomina rinencéfalo. El sistema límbico mantiene estrechas interacciones bioquímicas y nerviosas con la corteza cerebral, considerándosele como el elemento encefálico encargado de la memoria, las emociones, la atención y el aprendizaje.

La amígdala está vinculada al comportamiento agresivo, el hipocampo a la memoria, y el septum pelucidum al placer. El giro cingulado y la comisura anterior cumplen una función de comunicación entre las distintas partes. Los

cuerpos mamilares también cumplen una función de comunicación e intervienen de forma decisiva en los mecanismos de la memoria.

2.6. PARES CRANEALES

Hay doce pares de nervios craneales, simétricos entre sí, que salen de la base del encéfalo. Se distribuyen a lo largo de las diferentes estructuras de la cabeza y cuello y se numeran, de adelante hacia atrás, en el mismo orden en el que se originan. Las fibras motoras controlan movimientos musculares y las sensitivas recogen información del exterior o del interior del organismo.

Los nervios cervicales, que son ocho pares, proceden todos ellos de la médula espinal. Todos ellos poseen cuatro tipos de fibras: motoras somáticas, efectivas viscerales, sensitivas somáticas y sensitivas viscerales.

2.7. MÉDULA ESPINAL

Es la parte del sistema nervioso contenida dentro del canal vertebral. En el ser humano adulto, se extiende desde la base del cráneo hasta la segunda vértebra lumbar. Por debajo de esta zona se empieza a reducir hasta formar una especie de cordón llamado filum terminal, delgado y fibroso y que contiene poca materia nerviosa.

Por encima del foramen magnum, en la base del cráneo, se continúa con el bulbo raquídeo. Igual que el encéfalo, la médula está encerrada en una funda triple de membranas, las meninges: la duramadre espinal o membrana meníngea espinal (paquimeninge), la membrana aracnoides espinal y la piamadre espinal. Estas dos últimas constituyen la leptomeninge.

La médula espinal está dividida de forma parcial en dos mitades laterales por un surco medio hacia la parte dorsal y por una hendidura ventral hacia la parte anterior; de cada lado de la médula surgen 31 pares de nervios espinales, cada uno de los cuales tiene una raíz anterior y otra posterior.

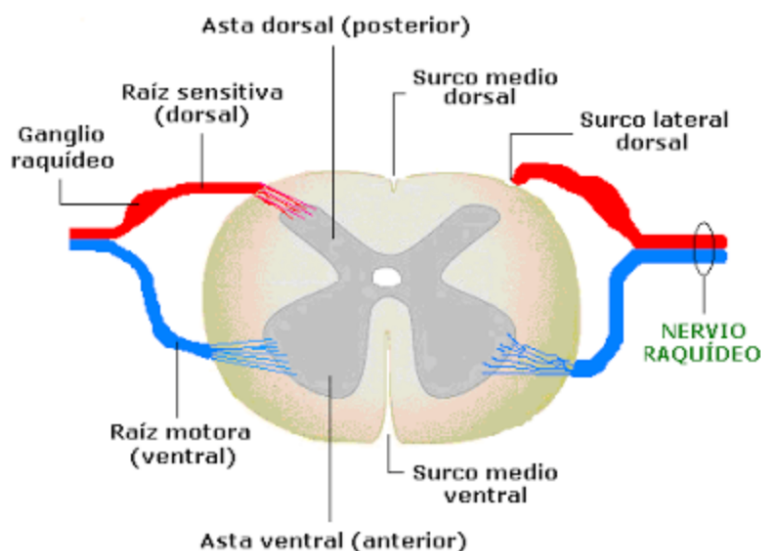


Fig 11. Corte transversal de la médula espinal (15)

Los nervios espinales se dividen en: nervios cervicales (C1 a C8), nervios torácicos (T1 a T12), nervios lumbares (L1 a L5), nervios sacros (S1 a S5) y nervios coccígeos (un par). Los últimos pares de nervios espinales forman la cola de caballo al descender por el último tramo de la columna vertebral.

La médula espinal es de color blanco, más o menos cilíndrica y tiene una longitud de unos 45 cm en el adulto. Tiene una cierta flexibilidad, pudiendo estirarse cuando se flexiona la columna vertebral. Esta constituida por sustancia gris que, a diferencia del cerebro, se dispone internamente, y de sustancia blanca constituida por haces de fibras mielínicas de recorrido fundamentalmente longitudinal.

La médula espinal transmite los impulsos ascendentes hacia el cerebro y los impulsos descendentes desde el cerebro hacia el resto del cuerpo. Transmite la información que le llega desde los nervios periféricos procedentes de distintas regiones corporales, hasta los centros superiores. El propio cerebro actúa sobre la médula enviando impulsos. La médula espinal también transmite impulsos a los músculos, los vasos sanguíneos y las glándulas a través de los nervios que salen de ella, bien en respuesta a un estímulo recibido, o bien en

respuesta a señales procedentes de centros superiores del sistema nervioso central. (19–22)

3. VASCULARIZACIÓN CEREBRAL

3.1. ANATOMÍA VASCULAR DEL SNC

La anatomía vascular cerebral está compuesta por la entrada de dos sistemas vasculares.

3.1.1. CIRCULACIÓN ANTERIOR

Uno de estos dos sistemas, lo constituye la circulación anterior o carotídea aportando el 70% de la irrigación cerebral. Se encarga de vascularizar los dos tercios anteriores de los hemisferios cerebrales.

La carótida interna, accede a nivel craneal y después de perforar la duramadre emite sus ramas principales, que son: la arteria oftálmica, la arteria comunicante posterior, la arteria coroidea anterior, la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media que es la continuación directa de la arteria carótida interna.

La arteria oftálmica tiene un recorrido en sentido anterior hacia la región del globo ocular, dando ramas a los tejidos orbitarios adyacentes. La arteria comunicante posterior se dirige en sentido posterior como su nombre indica y se anastomosa con la arteria cerebral posterior (rama de la arteria basilar), emitiendo en su mitad posterior pequeñas ramas ascendentes. La arteria coroidea anterior sigue un trayecto en sentido posterior hacia la región de los pedúnculos cerebrales. La arteria cerebral anterior, se dirige hacia la región de la fisura longitudinal del cerebro y se une a la del lado opuesto a través de la arteria comunicante anterior, luego se incurva hacia atrás y emite las ramas: frontobasal, orbitofrontal, frontopolar, pericallosa y callosomarginal.

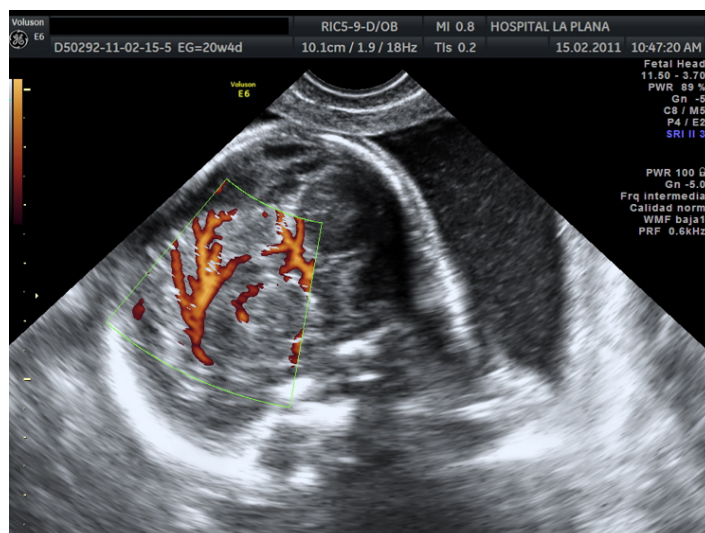


Fig 12. Visualización de arteria pericallosa mediante Power-Doppler.

La arteria cerebral media se dirige hacia la región del surco lateral, llamada la cisura de Silvio y da las siguientes ramas: centrales o talamoestriadas, anterolaterales mediales y laterales y las corticales que comprenden las arterias temporales anterior, media y posterior, ramos frontales y parietales posteriores.

3.1.2. CIRCULACIÓN POSTERIOR

El otro componente de la vascularización cerebral es el posterior o vertebrobasilar que aporta el 30% restante de la irrigación, formado por el tercio posterior de los hemisferios cerebrales, gran parte de los tálamos, tronco encefálico y cerebelo.

Este sistema vascular posterior se origina de las arterias vertebrales. De estas arterias en su porción intracraneal van a originarse las arterias espinales anteriores y posteriores, la arterias cerebelosas posteroinferiores, y pequeñas ramas directas a la porción lateral del bulbo.

De las arterias vertebrales se formará la arteria basilar la cual dará las siguientes ramas: las arterias cerebelosas anteriores, las arterias cerebelosas inferiores, las arterias cerebelosas superiores, las arterias pontinas, las arterias laberínticas y las arterias cerebrales posteriores. Estas últimas son las

terminales del tronco basilar y formarán las ramas talámicas perforantes y las occipitales.

3.1.3. POLÍGONO DE WILLIS

A nivel de la base del cerebro se establecen unas anastomosis de los ejes vasculares de estos dos sistemas descritos, formando el polígono de Willis. Esta anastomosis está situada alrededor del quiasma óptico y junto a la hipófisis. Está constituida por las arterias cerebrales anteriores, las arterias cerebrales posteriores y las arterias comunicantes.

La arteria comunicante anterior une las dos arterias cerebrales anteriores y la arteria comunicante posterior las arterias cerebrales posteriores.

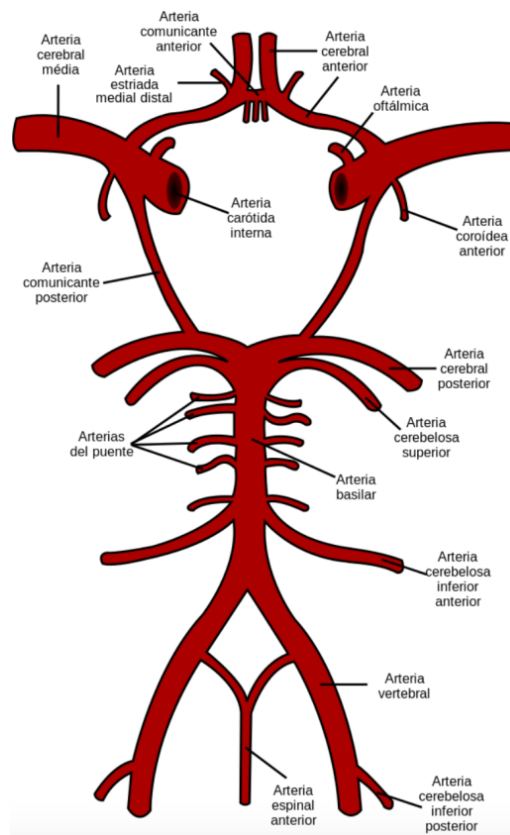


Fig 13. Polígono de Willis.

3.1.4. CIRCULACIÓN VENOSA

Tras la descripción de la circulación arterial cerebral, detallaremos la circulación venosa y al drenaje venoso. En general, podemos resumir diciendo que existen unas venas delgadas que emergen de la sustancia del encéfalo, forman plexos venosos a nivel de la piamadre y drenan en las venas cerebrales. Éstas a su vez, atraviesan el espacio subaracnoideo y abocan en los senos venosos de la duramadre. Concretando en este sistema recolector lo dividimos en un sistema de venas cerebrales, que se clasifican en un grupo superficial y otro profundo, y un sistema de senos venosos, entre los cuales se incluyen los senos de la convexidad, los senos de la base y los senos intermedios. Todos ellos van a drenar finalmente en la vena yugular interna que emerge de la base del cráneo y desciende formando el paquete vasculonervioso cervical.

Las venas cerebrales se diferencian de las arterias homónimas por su volumen que es considerablemente mayor y además también se diferencian por su situación, ya que si bien las arterias se pierden en lo profundo de las cisuras, las venas preferentemente corren por la superficie libre de las circunvoluciones. Sin embargo, su característica más notable es la ausencia de una capa muscular en su pared. Por otra parte, las venas son avalvulares y se intercomunican ampliamente entre sí a través de numerosos canales anastomóticos.

Con respecto a los senos venosos, estos se encuentran entre las capas perióstica y meníngea de la duramadre, por lo cual sus paredes están constituidas por un tejido fibroso diferente al de las otras venas. De ahí que presenten una mayor rigidez, una acentuada tensión y no se colapsen con facilidad. Su luz está revestida por endotelio y al igual que las venas cerebrales, no contienen válvulas y su pared está desprovista de musculatura.

Las venas cerebrales se dividen en un grupo superficial y otro profundo. El grupo superficial está formado por las venas cerebrales superiores, las venas cerebrales inferiores y la vena cerebral media superficial. Las venas

cerebrales profundas más importantes son las venas cerebrales internas, las venas basales de Rosenthal y la gran vena cerebral de Galeno.

Los senos venosos se dividen en los duros, los de la convexidad, los de la base y los intermedios. Dentro de los de la convexidad se incluyen el seno longitudinal superior, los senos transversos, el seno occipital y los senos sigmoideos. En los senos venosos de la base se encuentran los senos cavernosos, el seno coronario, los senos petrosos superiores y los senos petrosos inferiores. (19,21,23,24)

3.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXIA

El feto en condiciones normales vive en un medio relativamente hipóxico, pero con suficiente oxígeno como para cubrir sus necesidades. Su estado metabólico, así como la edad gestacional, van a condicionar sus posibilidades de adaptación ante situaciones hipóxicas.

La primera respuesta adaptativa del feto ante un episodio hipóxico es la redistribución del flujo sanguíneo que aumenta hacia el corazón, cerebro y suprarrenales, al tiempo que disminuye hacia otros órganos menos vitales como el intestino, los riñones o los pulmones. Esta redistribución del flujo fetal se consigue a través de varios mecanismos. Uno de ellos, consiste en producir una vasodilatación cerebral, con flujo preferencial hacia el tallo encefálico, mediada por la hipoxia y la hipercapnia. Otro de estos mecanismos, provoca un incremento en los niveles de adrenalina, que conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión. También existe un ahorro de energía fetal, disminuyendo los movimientos corporales y respiratorios e instaurándose una bradicardia por un doble mecanismo, por un lado un estímulo de quimiorreceptores por la hipoxia y por otro de barorreceptores por la hipertensión (25–27).

Cuando los episodios de hipoxia son graves y/o duraderos, se sobrepasan los mecanismos de compensación fetal, apareciendo alteraciones a todos los niveles de la economía, provocando alteraciones hemodinámicas y

alteraciones bioquímicas.

En situaciones de progresión de hipoxia fetal, la presión arterial media desciende a medida que disminuye el gasto cardíaco, suprimiéndose la centralización hacia los órganos vitales, de forma que el sistema de suministro de oxígeno al cerebro fracasa, al tiempo que fracasan los mecanismos de autorregulación del flujo cerebral, que se hace dependiente de la presión arterial media (28–30).

Dentro del sistema nervioso central, la distribución del daño cerebral va a depender de la distribución de la vascularización cerebral. En situaciones de hipoxia grave, el flujo va preferencialmente hacia el troncoencéfalo en detrimento del córtex; dentro de éste, la corteza parietal parasagital es la más susceptible a las lesiones hipóxicas. En el cerebro en desarrollo, la matriz germinal, sometida a rápidas alteraciones, resulta particularmente vulnerable a lesiones hipóxicas e isquémicas, así como a las fluctuaciones hemodinámicas. También parece que en estas situaciones, el flujo sanguíneo va aumentando hacia los ganglios basales disminuyendo en regiones frontales, para preservar regiones cerebrales que desarrollan funciones básicas. Existe una alta incidencia de lesiones renales, consecuencia de la redistribución del flujo sanguíneo; el túbulo proximal es el más susceptible al daño isquémico, llegando a producirse necrosis de las células epiteliales del túbulo.

Las alteraciones bioquímicas que se producen en situaciones de hipoxia constan de dos fases: la fase de hipoxia-isquemia y la fase de reperfusión y reoxigenación.

En la fase de hipoxia-isquemia, cuando la concentración intramitocondrial de oxígeno cae por debajo de un nivel crítico, la síntesis de ATP, vía fosforilización oxidativa, se inhibe al cabo de 5-7 minutos. Se acumulan entonces sus precursores (ADP, AMP, Pi y H⁺), que activan tres vías metabólicas de emergencia, capaces de generar ATP en condiciones de anaerobiosis: la glucólisis anaerobia, la vía de la creatinfosfoquinasa y la reacción de la adenilatoquinasa. La activación de rutas metabólicas alternativas

genera incrementos medibles de ciertos metabolitos como el lactato, que aumenta en sangre de cordón y en líquido cefalorraquídeo del recién nacido con asfixia perinatal (aunque sin correlación con el pronóstico neurológico); igualmente, en neonatos hipóxicos se han detectado altos niveles de hipoxantina (producto final de la degradación del ATP, previo a la formación de ácido úrico), correlacionándose la elevación del índice hipoxantina/creatinina en orina con la gravedad de la lesión cerebral y la aparición de déficit neurológicos posteriores.

El déficit de ATP inactiva las bombas del transporte iónico, lo que resulta en una pérdida de la homeostasis iónica: el K^+ sale de las neuronas, entrando Na^+ , Cl^- , agua y Ca^{++} . Mientras que la entrada de cloruro sódico y agua se relaciona con el edema celular, el acúmulo extracelular del K^+ se ha relacionado con la vasodilatación postasfíctica, el edema citotóxico de los astrocitos y el incremento del metabolismo neuronal. Por último, la entrada de calcio desencadena una serie de reacciones lesivas, que pueden estar en relación con los fenómenos de muerte celular. La elevación del calcio intracelular activa inicialmente a las fosfolipasas A y C que actúan sobre los fosfolípidos de la membrana celular condicionando una alteración irreversible en las condiciones de permeabilidad de la misma, a la vez que la formación de ácido araquidónico, como consecuencia de la hidrólisis. Este ácido se acumula en el tejido cerebral durante los episodios de hipoxia-isquemia, de forma que los niveles del mismo se correlacionan con la duración del episodio hipóxico, alcanzándose las concentraciones más altas en las áreas más dañadas. Por último, la asfixia produce también un exceso de liberación de aminoácidos excitadores desde las vesículas presinápticas, inhibiéndose su captación en la hendidura sináptica. Esto produce la hiperestimulación de los receptores, causando una lesión precoz y tardía de la célula (31–34).

La segunda fase a comentar en las alteraciones bioquímicas es la fase de reperfusión y reoxigenación. En esta fase, si los episodios de asfixia son breves la reoxigenación permite que se restablezca el metabolismo celular en casi todos los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. La circulación se recupera con rapidez y ocurre un período de hiperemia, la frecuencia cardíaca

se normaliza, el edema cerebral se resuelve en unos 30 minutos y los valores sistémicos de ácido láctico se normalizan en las horas siguientes.

Si la hipoxia grave dura más de 30 minutos, algunas células no recuperan su función de membrana, desarrollándose posteriormente un infarto en esa región. Durante la reperfusión se produce un daño bioquímico causado por los radicales libres de oxígeno y las fosfolipasas activadas por el calcio. La producción de radicales libres de oxígeno aumenta durante la hipoxia grave y también durante la etapa de reperfusión y reoxigenación. Si los amortiguadores de radicales libres (superóxido dismutasa, catalasa, glutathion peroxidasa, vitaminas C y E), se ven desbordados, éstos se combinarán con los ácidos grasos insaturados originando peróxidos lipídicos que provocan reacciones de peroxidación extremadamente tóxicas para las membranas y el DNA celular causando finalmente la muerte neuronal (35–38).

4. NEUROSONOGRAFÍA FETAL

4.1. MEDICIÓN DE PARÁMETROS NEUROSONOGRÁFICOS BIDIMENSIONALES

El estudio del sistema nervioso central fetal debe estudiarse con ecógrafos de alta resolución, que dispongan de transductores con frecuencias comprendidas entre 5-10 mHz. En primer lugar se debe identificar la cabeza fetal para obtener los cortes axiales descritos para la ecografía básica de cribado y la evaluación más detallada mediante el análisis de múltiples planos de los cortes coronales y sagitales obtenidos mediante ecografía transabdominal o transvaginal.

Además, es muy importante tener en cuenta que la mayor resolución y calidad de las diferentes estructuras se obtiene si el grado de flexión de la cabeza fetal facilita la insonación a través de la ventana acústica proporcionada por las fontanelas, imitando la técnica de la ecografía intracraneal neonatal. La sistemática incluye el análisis de la morfología, disposición, ecogenicidad y tamaño de las diferentes estructuras intracraneales (3).

4.1.1. LA EDAD GESTACIONAL

El aspecto del cerebro y la columna vertebral cambian a través de la gestación. Para evitar errores diagnósticos, es importante conocer la apariencia normal del SNC a diferentes edades gestacionales. La mayoría de las dificultades para diagnosticar anomalías neurológicas se centran alrededor de la gestación en edades intermedias. El examen básico se realiza aproximadamente a las 20-22 semanas de gestación.

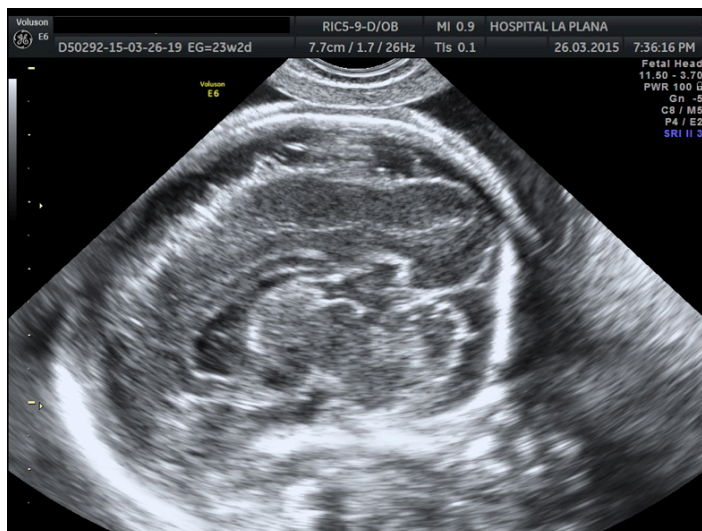


Fig 14. Corte sagital medio de cabeza fetal de 23 semanas mediante ecografía vaginal.

Algunas anormalidades pueden ser visibles en el primero y parte inicial del segundo trimestres, que suelen ser una minoría que frecuentemente son severas y merecen una consideración especial. Es cierto que el examen temprano requiere de habilidades especiales, de cualquier manera, siempre vale la pena poner atención a la cabeza y cerebro fetales en edades tempranas. La ventaja de una neurosonografía fetal a las 14-16 semanas es que los huesos son delgados y el cerebro puede ser evaluado desde casi todos los ángulos.

De cualquier manera, una evaluación satisfactoria del SNC fetal se puede obtener en el segundo y tercer trimestre del embarazo. También cabe destacar que en la gestación tardía, la visualización de las estructuras intracraneales frecuentemente es dificultada por la osificación del cráneo.

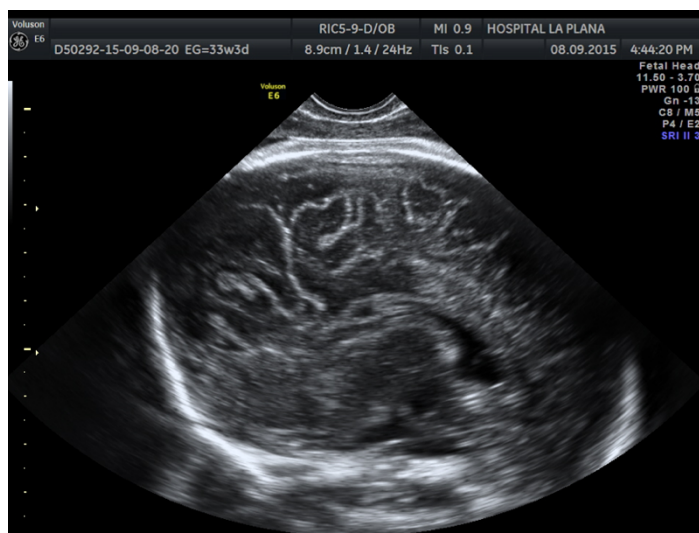


Fig 15. Corte sagital medio de cabeza fetal de 33 semanas mediante ecografía vaginal.

4.1.2. EXAMEN NEUROSONOGRÁFICO BÁSICO

4.1.2.1. Evaluación cualitativa

La ecografía transabdominal es la técnica de elección para investigar el SNC fetal durante el primer trimestre tardío, y el segundo y tercer trimestres en embarazos de bajo riesgo. El examen deberá incluir la evaluación del cerebro y la columna fetales.

Dos planos axiales permiten la visualización de las estructuras cerebrales en la revisión de la integridad anatómica del cerebro. Estos planos son llamados plano transventricular y plano transcerebeloso. Un tercer plano, llamado transtalámico, se agrega también, con propósitos biométricos, por ejemplo.

Las estructuras que deberán ser vistas incluyen los ventrículos laterales, el cerebelo y la cisterna magna y el cavum del septum pellucidum. El aspecto y la textura del cerebro también deben revisarse en estas vistas (39).

El plano transventricular

Este plano muestra las porciones anterior y posterior de los ventrículos laterales. Las porciones anteriores de los ventrículos laterales (astas frontales o anteriores) aparecen como unas estructuras en forma de coma llenas de líquido. Tienen una pared lateral bien definida y medialmente están separados por el septum del cavum (CSP). El CSP es una cavidad llena de líquido entre dos membranas muy delgadas. Usualmente en la gestación tardía o en el período neonatal estas membranas se fusionan constituyendo el cavum del septum pellucidum (CSP). El CSP se hace visible alrededor de las 16 semanas y se oblitera al término de la gestación. Con un estudio transabdominal, siempre se debería poder visualizar entre las 18 y las 37 semanas o con un DBP de 44-88 mm. De manera contraria, el no poder visualizarlo antes de las 16 semanas o después de las 37 es un hallazgo normal. Esta estructura es fácil de identificar y es alterada de manera obvia en muchas lesiones cerebrales como la holoprocencefalia, agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia severa y displasia septo-óptica (40,41).

Desde las 16 semanas vemos la porción posterior de los ventrículos laterales (también llamadas astas posteriores), que en realidad consiste en un complejo formado por el atrium que continúa dentro del asta occipital. El atrium se caracteriza por la presencia del glomus del plexo coroideo, el cual es brillantemente ecogénico, mientras que el asta occipital está llena de líquido. Particularmente en el segundo trimestre de la gestación las paredes medial y laterales del ventrículo son paralelas a la línea media y descritas como dos líneas ecogénicas. Bajo condiciones normales el glomus del plexo coroideo llena casi completamente la cavidad de los ventrículos a nivel del atrium estando muy pegado a las paredes medial y lateral de los ventrículos, aunque en algunos casos normales puede haber una pequeña cantidad de líquido entre la pared medial y lateral y el plexo coroideo (42,43).

En plano transventricular estándar, sólo es visualizado el hemisferio lejano al transductor, mientras que el hemisferio cercano es frecuentemente oscurecido por artefactos. De cualquier manera, las lesiones cerebrales más

severas son bilaterales o asociadas a una importante desviación del eco de la línea media, sugiriéndose que en un examen básico se asume la simetría del cerebro (44).

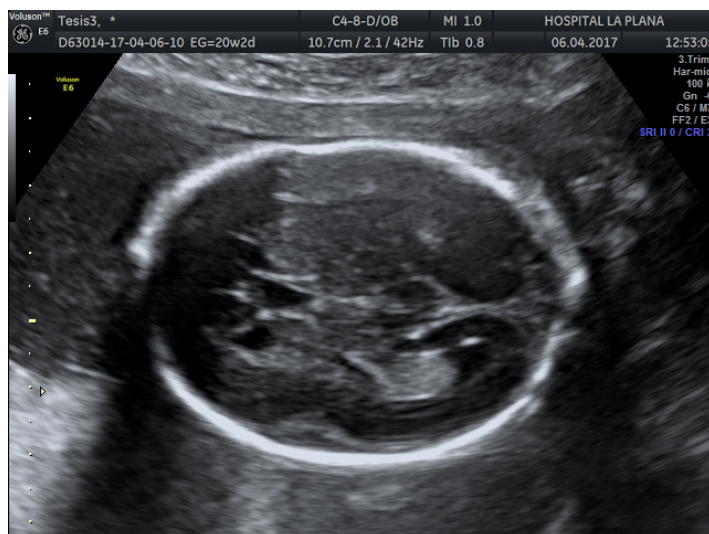


Fig 16. Plano tranventricular en feto de 20 semanas.

El plano transcerebeloso

Este plano se obtiene un poco más abajo del plano transventricular y con una pequeña angulación posterior del transductor visualizando las astas frontales de los ventrículos laterales, CSP, tálamos, cerebelo y cisterna magna. El cerebelo tiene un aspecto de mariposa, formada por los hemisferios cerebelosos redondeados unidos en la línea media por un ligeramente más ecogénico vermis. La cisterna magna o cerebelo-medular es un espacio lleno de líquido por detrás del cerebelo. Contiene pequeñas separaciones, que son estructuras normales que no deben ser confundidas con estructuras vasculares o quísticas. En la segunda mitad de la gestación la profundidad de la cisterna debe ser entre 2-10 mm. En la gestación temprana el vermis del cerebelo no está completamente cubierto por el cuarto ventrículo, y esto le da una falsa impresión de un defecto del vermis. En el embarazo tardío esto puede llevar a la sospecha de una anomalía del cerebelo, pero antes de las 20 semanas, esto es habitualmente un hallazgo normal (45).

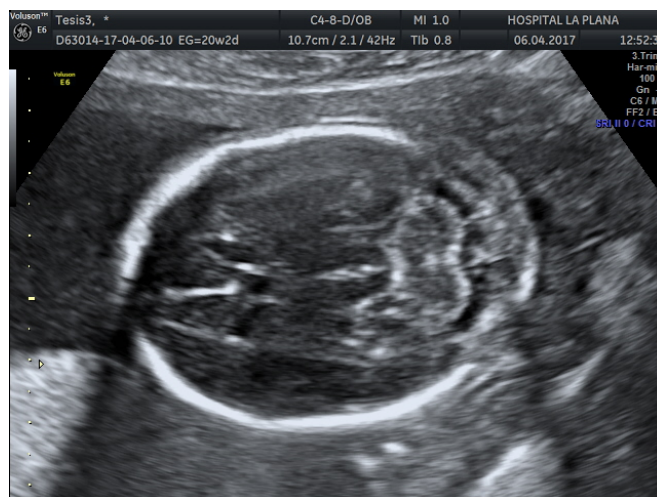


Fig 17. Plano transcerebeloso en feto de 20 semanas.

El plano transtalámico

Este plano de estudio obtenido en un nivel intermedio, es frecuentemente utilizado en el estudio sonográfico de la cabeza fetal y es referido como plano transtalámico o plano del diámetro biparietal. Las estructuras anatómicas incluyen: las astas frontales de los ventrículos, el CSP, los tálamos y el giro hipocampal. De cualquier manera este plano no agrega información anatómica importante obtenida de los planos transventricular y transcerebeloso, ya que es utilizado con fines biométricos de la cabeza fetal. Se considera que este plano de sección es fácil de identificar en la gestación tardía, y permite mediciones más reproducibles que en transventricular (46).

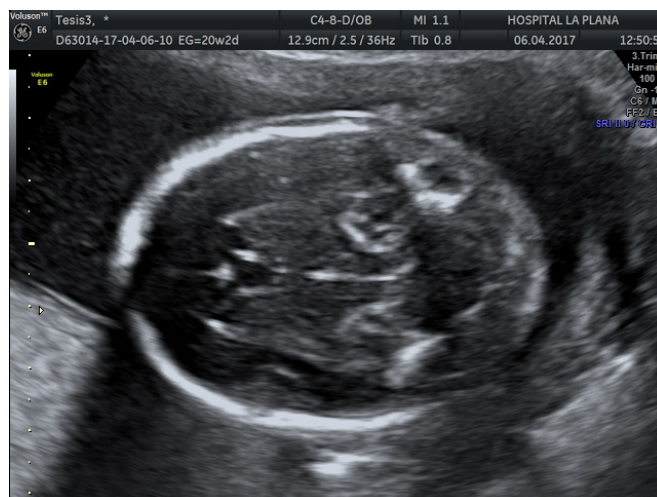


Fig 18. Plano transtalámico en feto de 20 semanas.

La columna vertebral fetal

Un examen detallado de la columna vertebral fetal requiere de habilidades, y el resultado es intensamente dependiente de la posición fetal. Así pues, una evaluación completamente detallada de la columna vertebral fetal desde cualquier proyección no es parte de un examen básico. La más frecuente de las anomalías severas de la columna vertebral fetal, la espina bífida abierta, esta usualmente asociada con anomalías de la anatomía intracraneal. De cualquier manera, una sección longitudinal de la columna fetal debería ser obtenida siempre, ya que puede revelar, al menos en algunos casos, otras anomalías vertebrales o agenesia sacra. Bajo condiciones normales, una sección longitudinal de la columna vertebral desde las 14 semanas de gestación, muestra los tres centros de osificación de las vértebras (uno dentro del cuerpo, y una en la unión del pedículo con la lámina propia de cada lado) que rodean el canal raquídeo y que aparecen como dos o tres líneas paralelas dependiendo de la orientación del haz de sonido. Además debe intentarse demostrar la integridad de la piel que recubre la columna vertebral tanto en el plano transversal como en el longitudinal. En nuestro caso se revisará la columna vertebral, no reflejando los datos y resultados en el estudio por no ser su objetivo.

4.1.2.2. Evaluación cuantitativa

La biometría es parte esencial de un examen sonográfico de la cabeza fetal. En el segundo y tercer trimestre, un examen estándar incluye el diámetro biparietal, circunferencia cefálica, y diámetro interno del atrium.

El diámetro biparietal (DBP) y la circunferencia cefálica son usados para determinar la edad y el desarrollo fetal y puede ser de utilidad para identificar algunas anomalías cerebrales. Pueden ser medidos tanto en el plano transventricular como en el transtalámico. Existen técnicas diferentes para la medición del **DBP**, partiendo de la que se publicó por Snijders, quien posiciona los calipers afuera del cráneo (47). En nuestro medio se emplea asiduamente la medición fuera-dentro para evitar artefactos generados por el eco distal del

cráneo. La **circunferencia cefálica** o perímetro cefálico se puede medir directamente emplazando la elipse por fuera de los huesos de la circunferencia fetal (46). Alternativamente, la circunferencia cefálica (CC) puede calcularse con el DBP y el DOF utilizando la ecuación: $CC = 1.62 \times (DBP + DOF)$. La relación DBP/DOF es usualmente de 75/85%. El moldeamiento de la cabeza fetal, particularmente en la gestación temprana es frecuente, y la mayoría de los fetos en presentación pélvica tienen algún grado de dolicocefalia. Para ello se utiliza el **índice cefálico** (IC), obtenido del cociente DBP/diámetro occipito-frontal. El cociente expresa normalidad cuando se encuentra entre 75-85%, ya que por debajo indica dolicocefalia y por encima braquicefalia. Obviamente, para este cálculo primero se mide el **diámetro frontooccipital óseo**, posicionando los calipers en la parte externa de la tabla ósea a nivel de la línea media del hueso frontal, y proyectando la línea hasta la línea media del occipital (parte externa de la tabla ósea).

La medición del **atrium en el asta posterior** de los ventrículos laterales es recomendable debido a que en varios estudios se sugiere que este abordaje es lo más efectivo para estudiar la integridad del sistema ventricular. La medida se obtiene a nivel del glomus del plexo coroideo, perpendicular a la cavidad ventricular, posicionando los calipers dentro de los ecos generados por las paredes laterales (43,48).

La medida es estable en el segundo trimestre y primera parte del tercero, con un diámetro principal de 6-8 mm. La mayoría de los estudios del tamaño de los ventrículos laterales han usado milímetros como medida.

Dado que en los equipos modernos las medidas vienen en décimas de milímetros, es incierto cual es el punto de corte más razonable. Generalmente se considera que un diámetro mayor a 10 mm deberá considerarse sospechoso (49–54).

El **diámetro transverso del cerebelo** se incrementa aproximadamente un milímetro por semana de gestación entre las 14 y las 21 semanas menstruales. Para su medición se deben colocar los calipers en los bordes

externos de cada hemisferio cerebelar, para alcanzar la totalidad del cerebelo. Esta medida, la circunferencia cefálica y el DBP son de utilidad en el estudio del desarrollo fetal (55).

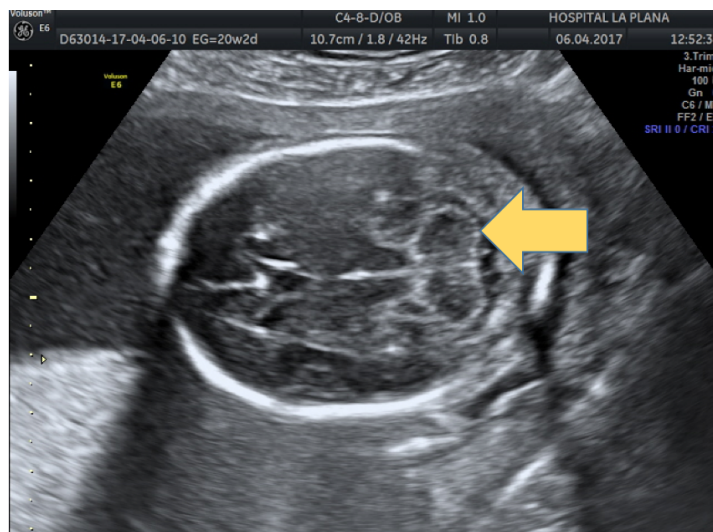


Fig 19. Cerebelo en feto de 20 semanas.

La **profundidad de la cisterna magna** utilizando el diámetro anteroposterior, se debe medir entre el vermis cerebeloso y la pared interna del hueso occipital, y es usualmente de 2 – 10 mm. Puede ser ligeramente mayor a 10 mm en la dolicocefalia (56).

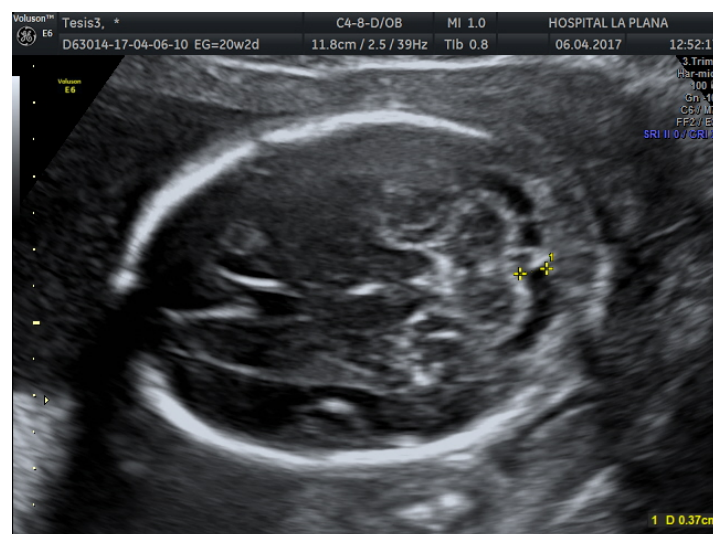


Fig 20. Cisterna magna en feto de 20 semanas.

4.1.3. EXAMEN NEUROSONOGRÁFICO AVANZADO

Se considera que una neurosonografía detallada tiene un potencial diagnóstico mucho mayor que un examen abdominal de rutina, y es particularmente útil en la evaluación de malformaciones complejas. De cualquier manera, este examen requiere de cierto grado de habilidad que no está disponible en todos los centros. Una neurosonografía cuidadosa es particularmente útil en pacientes con riesgo alto para malformaciones del SNC, incluyendo casos en los que un examen básico encuentra hallazgos sospechosos.

La base del examen neurosonográfico del cerebro fetal es el abordaje multiplanar, el cual es obtenido alineando el transductor con las suturas y fontanelas de la cabeza fetal. Cuando el feto está en presentación cefálica se utiliza un abordaje abdominal o transvaginal. En fetos en podálica se utiliza un abordaje transfúndico, posicionando el transductor paralelo al abdomen en lugar de transverso. Los transductores transvaginales tienen la ventaja de operar a mayores frecuencias que los abdominales permitiendo una mayor definición de los detalles anatómicos, por lo que se recomiendan.

La evaluación de la columna vertebral es parte del examen neurosonográfico y se realiza utilizando una combinación de planos sagitales, axiales y transversos.

El examen neurosonográfico deberá incluir las mismas medidas que se obtienen en los exámenes básicos: DBP, CC, atrium y ventrículos laterales. Las medidas específicas obtenidas pueden variar dependiendo de la edad gestacional y el contexto clínico.

4.1.3.1. Cerebro fetal

Tanto en transabdominal como en transvaginal, el alineamiento apropiado del transductor y la correcta sección de planos, requiere una manipulación sutil del feto. Puede ser usada una gran variedad de planos de

corte, también dependiendo de la posición fetal. La evaluación sistemática del cerebro incluye la visualización de cuatro planos coronales y tres planos sagitales. A continuación, se describen las diferentes estructuras que serán estudiadas en el examen neurosonográfico avanzado. Además de las estructuras anatómicas, la neurosonografía fetal debe incluir la evaluación de las circunvoluciones y sus cambios a través de la gestación. Se pueden describir, por tanto, **la cisura de Silvio**, **la parieto-occipital**, la calcarina y la cingulada (57–59). Las dos primeras se indentificarán en el plano transverso y las dos últimas en el plano coronal.

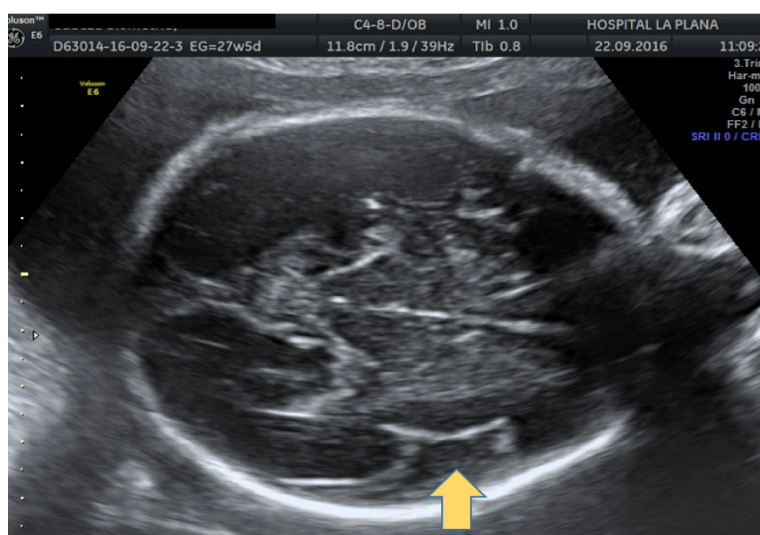


Fig 21. Cisura de Silvio en feto de 27 semanas.

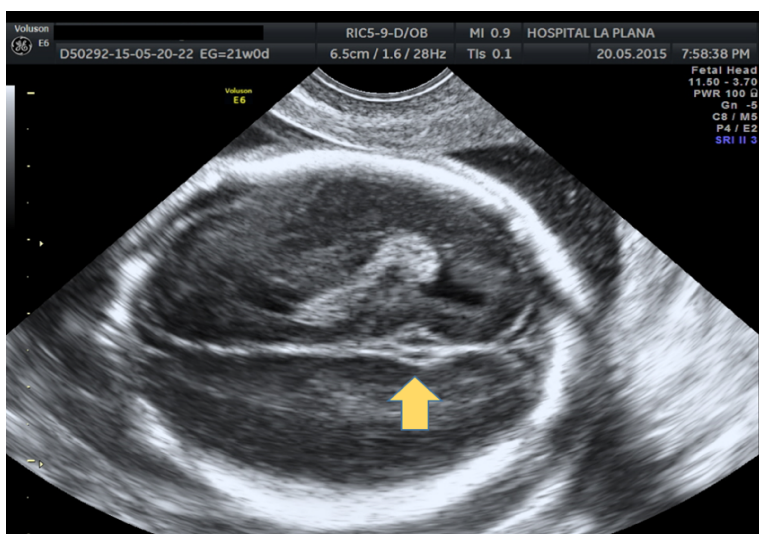


Fig 22. Cisura parietooccipital en feto de 21 semanas.

Planos axiales

Se realiza en primer lugar el corte a nivel del plano transventricular, en el que se incluye el **diámetro transverso del cávum del septum pellucidum**.

El segundo de ellos es el transtalámico, en el que se realiza la medición del **tercer ventrículo** en su diámetro máximo (60). En cuanto a la **cisura de Silvio** se refiere, también se puede realizar la medición de su diámetro. En este mismo plano se realiza la medición de la **ínsula**.

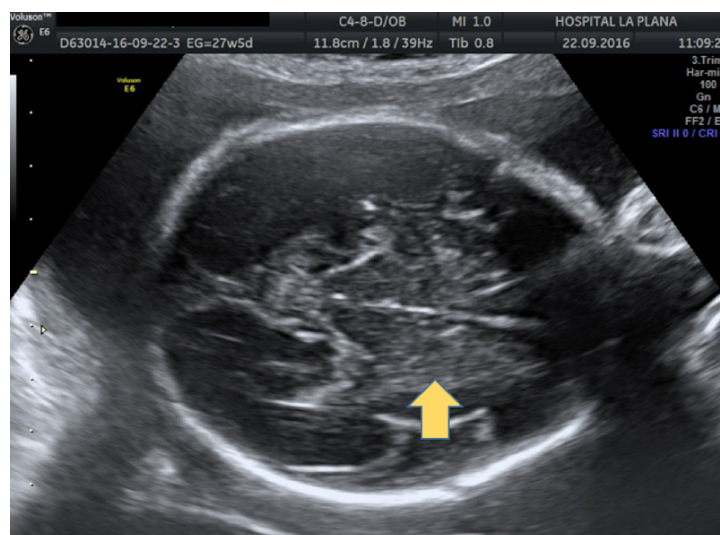


Fig 23. Ínsula en feto de 23 semanas.

En el corte transcerebelar se evaluará el cerebelo a partir del área **hemisférica cerebelosa y de la circunferencia hemisférica cerebelosa**, así como el **cuarto ventrículo** a partir de su diámetro anteroposterior y su ancho (de lateral a lateral) (61)(62).

Planos coronales

Plano transfontanelar. La visualización de este plano se obtiene a través de la fontanela anterior y describe la fisura de la línea interhemisférica y los cuernos anteriores de los ventrículos en cada lado. El plano es rostral a la rodilla del cuerpo calloso lo que explica la presencia de la fisura interhemisférica ininterrumpida. Otras estructuras observadas son el hueso

esfenoides y las órbitas oculares.

Plano transcaudado. A nivel del núcleo caudado, la rodilla o la porción anterior del cuerpo calloso interrumpe la continuidad de la fisura interhemisférica. Debido al grosor de la rodilla del **cuerpo calloso** en el plano coronal se observa más ecogénica que el resto del cuerpo calloso (63–65)(66). Se escoge la rodilla por ser la parte situada anterior al cuerpo y ser la más consistente, más reproducible y menos discutible (67). La medición de la **anchura** y el grosor pueden determinarse en este plano, teniendo en cuenta el contacto con la cavidad anecoica del cavum septum pellucidum. El CSP se describe como una estructura triangular anecoica debajo del cuerpo calloso. Los ventrículos laterales se encuentran a cada lado, rodeados por la corteza cerebral.

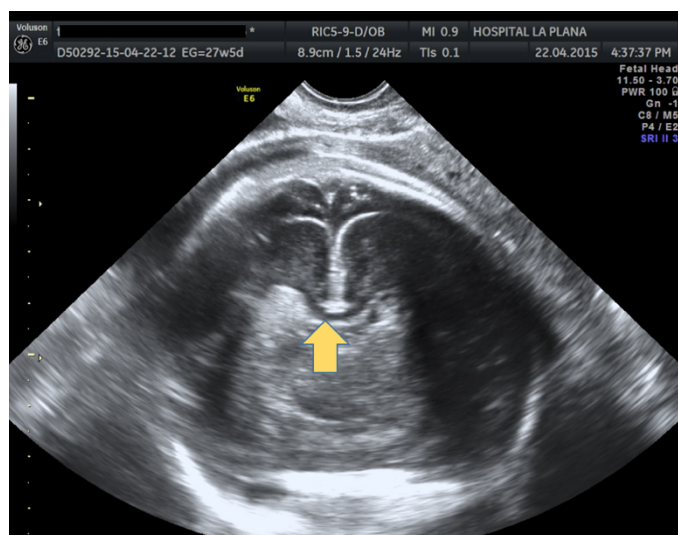


Fig 24. Plano coronal del cuerpo calloso en feto de 27 semanas.

En una posición más lateral, la cisura de Silvio es claramente identificada. Será en este plano donde se obtiene el diámetro craneo-caudal de las **astas anteriores de los ventrículos laterales** (61). También aquí se obtiene la **distancia craneo-cortical del espacio subaracnoideo**. A continuación, se mide la **distancia seno-cortical**. Esta última distancia, además, parece mantenerse estable durante toda la gestación (68).

Plano transtalámico. Ambos tálamos se encuentran en cercana

oposición, pero en algunos casos el tercer ventrículo puede observarse en la línea media con el foramen interventricular y el atrio de los ventrículos laterales con el plexo coroideo ligeramente craneal en cada lado. Cerca de la base del cráneo y en la línea media la cisterna basal contiene los vasos del polígono de Willis y el quiasma óptico.

Plano transcerebeloso. Este plano se obtiene a través de la fontanela posterior y permite la visualización de las astas occipitales de los ventrículos laterales y la fisura interhemisférica. Igualmente se observan ambos hemisferios cerebelosos y el vermis (13).

Planos sagitales

Usualmente se estudian tres planos sagitales: el sagital medio y los parasagitales en cada lado del cerebro. El plano sagital medio muestra el cuerpo calloso con sus componentes, donde se debe establecer la medición de la **longitud total del cuerpo calloso** (CC) desde la parte más anterior de la rodilla a la parte más posterior del esplenio. Se observa en el borde inferior el CSP (40). También se pueden ver el cavum vergae y el cavum veli interpositi, el tallo cerebral, la fosa posterior y el **diámetro anteroposterior de la protuberancia** (69). En este plano será donde también se debe medir la **altura del vermis** desde la porción más craneal del culmen hasta la porción más caudal de la úvula (70). Así pues, en este plano también se identifican: el **diámetro anteroposterior del vérmix**, el **área y la circunferencia del vérmix**. Usando Doppler color la arteria cerebral anterior, la pericallosa y sus ramas y la vena de Galeno pueden ser vistas.

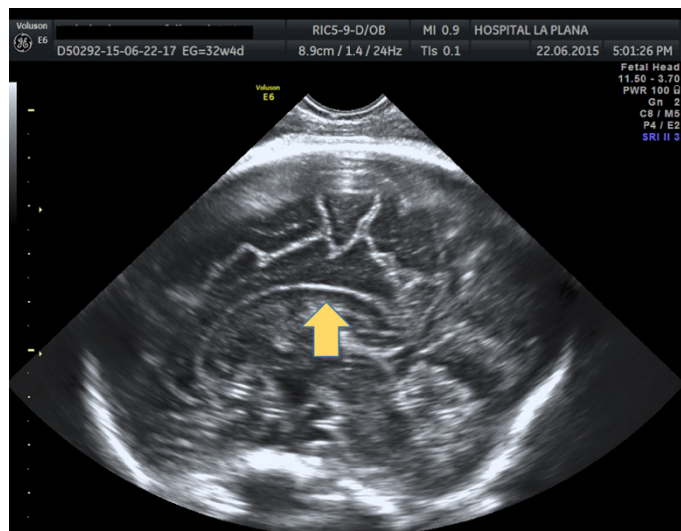


Fig 25. Plano sagital del cuerpo calloso en feto de 32 semanas.

Plano parasagital. Describe todo el ventrículo lateral, el plexo coroideo, el tejido paraventricular y la corteza.

4.1.3.2. Columna vertebral fetal

Pueden ser utilizados tres tipos de planos para evaluar la integridad de la columna vertebral. La elección depende de la posición fetal. Normalmente, solo dos de estos planos se pueden usar en un determinado caso.

En los planos axiales o transversos, el examen de la columna vertebral es un proceso dinámico realizando un barrido con el transductor a todo lo largo de la columna vertebral, manteniendo el plano axial en el nivel examinado. Las vértebras tienen una configuración anatómica diferente en diferentes niveles. Las vértebras torácicas y las lumbares tienen un aspecto triangular, con los centros de osificación rodeando el canal neural. La primera vértebra cervical es cuadrada y las sacras son más planas.

En los planos sagitales los centros de osificación de los cuerpos vertebrales y los arcos posteriores, forman dos líneas paralelas que convergen en el sacro. Cuando el feto está pronado, se puede obtener un verdadero plano sagital dirigiendo el haz sónico a través de los procesos espinosos sin osificar. Esto permite observar el canal medular y a la médula espinal dentro de él. En

los planos coronales, se ven una, dos o tres líneas paralelas dependiendo de la orientación del haz sónico.

La integridad del canal neural se obtiene por la disposición regular de los centros de osificación de la columna y la presencia de tejido blando recubriéndola. En sagital, la visualización del cono medular en su sitio normal, permite hacer el diagnóstico de normalidad.

4.2. MEDICIÓN DE PARÁMETROS DOPPLER EN ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Todas las arterias cerebrales descritas anteriormente, pueden ser estudiadas mediante la valoración ecográfica con Doppler convencional. Cada una de ellas, en el estudio ecográfico Doppler presentan un perfil de onda de la velocidad de flujo diferente, por tanto, es muy importante conocer en el momento del estudio vascular, qué arteria se está analizando.

El vaso que se ha estandarizado para la valoración de la circulación cerebral fetal es la arteria cerebral media. Esta elección es debida a que es una arteria fácil de identificar, es altamente reproducible y proporciona información acerca del efecto de preservación del flujo cerebral. Debemos tener en cuenta que para la correcta valoración del Doppler arterial es necesario un ángulo entre el haz de ultrasonidos y la dirección del flujo sanguíneo lo más próximo a 0° y por las características anatómicas anteriormente descritas, este ángulo, es más fácil de conseguir con la arteria cerebral media cuando visualizamos el polígono de Willis en un corte ecográfico cerebral transversal (2,71).

En primer lugar, como se ha descrito anteriormente, se localiza la cabeza fetal. En este momento, se obtiene una sección transversal craneal fetal y se toma el plano que habitualmente es utilizado para la medición del diámetro biparietal fetal. Durante esta exploración cerebral, se desciende caudalmente en la anatomía fetal, muy sutilmente, y se mantiene la sección transversal hasta llegar a nivel del esfenoides fetal.

Una vez a este nivel, se conecta el Power Doppler y se ajusta su ventana Doppler para poder visualizar con mayor nitidez el polígono de Willis, puesto que la arteria cerebral media en este nivel anatómico recorre el ala del esfenoides.

Se estudiarán las ondas para la arteria cerebral media y se calculará el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media. Seguidamente, podrá calcular la velocidad pico sistólica (VPS) de la

arteria cerebral media.

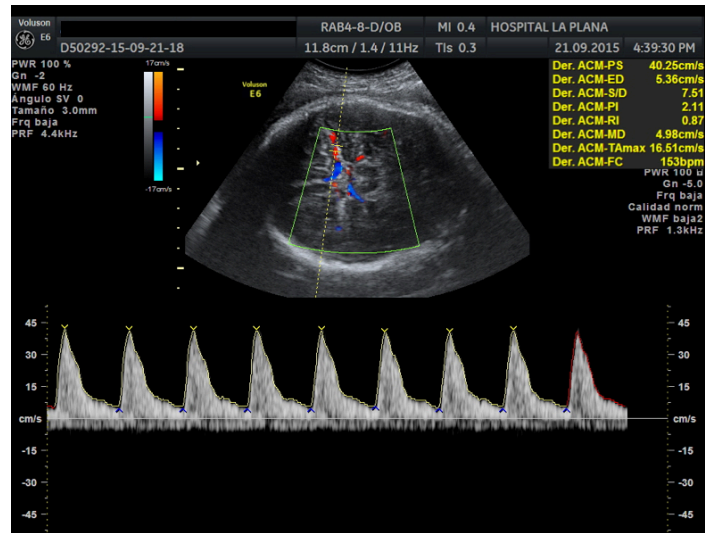


Fig 26. Onda de la arteria cerebral media y su captación.

4.3. MEDICIÓN DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS 3D Y 4D MEDIANTE VOCAL

Para realizar la captación de los volúmenes siguiente se debe mantener el plano transversal con la sonda. Es importante la colocación a nivel del plano transtalámico, y tratar de optimizar la imagen en relación a la frecuencia, armónicos, posición del foco y sector (72).

El software VOCAL ("Virtual Organ Computer-aided Análisis") determina la forma de contorno del volumen, a partir de la forma automática o manual. Llegado este punto, existen múltiples posibilidades en cuanto a volúmenes de estructuras anatómicas cerebrales. En cualquiera de los casos, el Box A pertenece al plano transversal o axial, el Box B al plano coronal, y el Box C al plano sagital. Por tanto, con la visión off-line de VOCAL se pueden definir los límites cada estructura a estudio, para obtener el volumen total especificado.



Fig 27. Meningocele feto de 20 semanas (reconstrucción tridimensional).

La ecografía tridimensional ha sido sugerida como un método para superar las limitaciones operador dependientes. Concretamente, esta técnica permite la adquisición de volúmenes partiendo desde la visión estándar de la cabeza fetal y a continuación, con la navegación a posteriori, se procederá a la reconstrucción multiplanar de los cada estructura de interés. Por tanto, la ecografía 3D tiene el potencial de incrementar la tasa de detección de

anomalías reduciendo la operador dependencia durante la obtención los planos diagnósticos de todo el SNC. De ahí el incremento en el rigor a la hora de adquirir la medición de determinados parámetros, y la posterior elaboración de tablas de normalidad (73–75).

Existe, además, la posibilidad de valorar los índices vaculares 3D y 4D. Para ello, se continua con el mismo plano transversal del cráneo fetal, se amplía y se centra la imagen en la pantalla. En este momento se activa el power Doppler para visualizar por completo el polígono de Willis. Se utiliza una frecuencia de repetición de pulsos de 0.9 kHz y sólo cuando todo el polígono sea completamente visualizado se lleva a cabo la adquisición de volumen. Activando en el panel de control la función 3D junto con el power Doppler se puede conectar la función angio Doppler 3D. A continuación, se debe pasar a la adquisición del volumen, del mismo modo que se ha realizado para la captación de volúmenes de estructuras no vasculares.

Se recomienda utilizar una adquisición rápida del volumen para minimizar los posibles artefactos que puedan ser causados por los movimientos fetales o la pulsatilidad de las arterias maternas cercanas. También se intenta realizar la adquisición de volumen evitando los movimientos fetales y en apnea materna.

La duración de la adquisición de volumen es variable, tiempo que depende de la velocidad y ángulo, los cuales son establecidos previamente y predeterminados en el modo 3D del ecógrafo.

El volumen adquirido se almacena en la memoria del ecógrafo y posteriormente puede ser digitalizado para análisis off-line. A partir de este momento, una vez obtenido el volumen vascular, se usa también la herramienta “Virtual Organ Computer-aided Análisis” (VOCAL). El método automático emplea transductores ultrasónicos especialmente diseñados para obtener imágenes tridimensionales. En este caso es el transductor el que realiza el barrido sobre la región de interés seleccionada por el examinador sin que se tenga que realizar ningún tipo de desplazamiento.

El ecógrafo nos proporciona la imagen adquirida del diámetro biparietal en 2D y a este nivel se establece el diámetro de una esfera. Este diámetro se conforma colocando los calibradores sobre los parietales anterior y posterior, y tras activar la opción del VOCAL cuerpo cristalino, el ordenador del ecógrafo crea una esfera. Dicha esfera se genera por transparencia, dejando visualizarse la vascularización cerebral fetal, incluyendo el polígono de Willis completo.

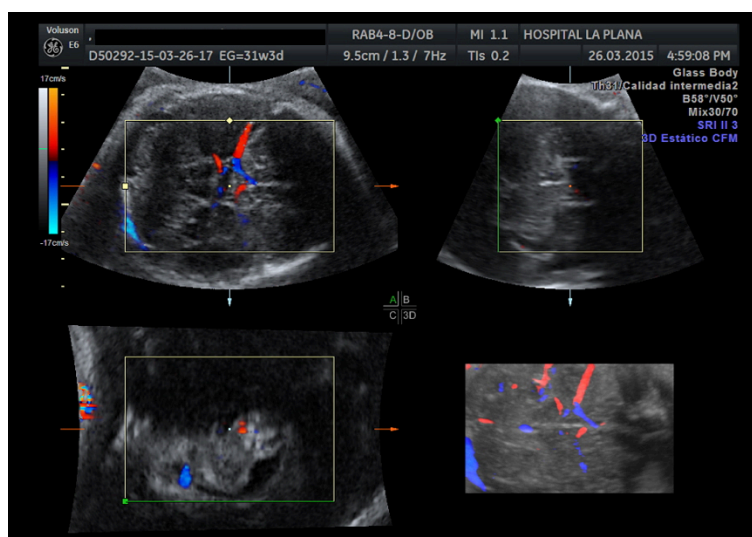


Fig 28. Volúmen vascular cerebral a partir de reconstrucción multiplanar.

Con esta imagen creada, se debe comprobar que quede dentro de la esfera la mayor parte de la vascularización y se deben excluir los posibles artefactos surgidos por los movimientos fetales o la respiración materna los cuales pueden sesgar las medidas. El conjunto de imágenes obtenidas es lo que se denomina “volumen 3-D” y se compone de “voxels”. Un “voxel” es la unidad más pequeña de medida tridimensional, su análogo en 2 dimensiones sería el “píxel”. Cada “voxel” tiene un valor en escala de gris.

De esta forma descrita, se consigue el volumen 3D de una manera cualitativa, donde podemos observar la vascularización cerebral fetal por la imagen y en los 3 planos del espacio. Posteriormente, y sin ser necesaria la presencia del paciente, se analiza el volumen vascular obtenido de una forma cuantitativa, mediante la función “histograma” que aporta el VOCAL, desde la pantalla táctil. Con esta función se permite calcular unos determinados índices:

el índice de flujo (IF), de vascularización (IV) y de vascularización-flujo (IVF) que se definen a continuación. El índice de vascularización (IV) se expresa en porcentaje, mide la relación entre “voxels” en color, que representan vasos, y “voxels” en escala de grises, que representan tejido, indicando el número de vasos dentro de la región de interés. El índice de flujo (IF) es el valor promedio de la intensidad de la señal color en los “voxels” color, es decir la intensidad de los vasos sanguíneos y representa el flujo sanguíneo. Se cuantifica dentro de una escala que va del 0 al 100, siendo cuanto más intenso más próximo a 100. No es un indicador de la perfusión y tampoco da información del volumen bombeado. El índice de vascularización-flujo (IV/IF) es una mezcla de los dos anteriores. Se expresa también en una escala numérica de 0 a 100 y muestra la perfusión tisular (76–78).

La ecografía tridimensional ha sido sugerida como un método para superar las limitaciones operador dependientes. Concretamente, esta técnica permite la adquisición de volúmenes partiendo desde la visión estándar de la cabeza fetal y a continuación, con la navegación a posteriori, se procederá a la reconstrucción multiplanar de los cada estructura de interés. Por tanto, la ecografía 3D tiene el potencial de incrementar la tasa de detección de anomalías reduciendo la operador dependencia durante la obtención los planos diagnósticos de todo el SNC. De ahí el incremento en el rigor a la hora de adquirir la medición de determinados parámetros, y la posterior elaboración de tablas de normalidad (73–75).

5. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN: RESONANCIA MAGNÉTICA

El objetivo fundamental del diagnóstico prenatal es conseguir información genética, anatómica, bioquímica y fisiológica sobre el feto para detectar posibles anomalías que puedan tener repercusiones tanto en el periodo fetal como después del nacimiento. De esta manera, se ofrece a la familia información, consejo genético y/o alternativas terapéuticas para la anomalía detectada (79).

La primera descripción sobre el uso de la resonancia magnética (RM) en el embarazo fue hecha por Smith FW et al en 1983 y editada en Lancet (80). La RM es un método complementario a la ecografía, útil para la valoración fetal, que ayuda a establecer el pronóstico y el manejo perinatal, en tanto permite detectar anomalías ocultas hasta en un 50% de los casos, para determinadas indicaciones (81).

5.1. SEGURIDAD

Se han realizado muchos estudios de seguridad de RM en animales, pero no existe consenso en la extrapolación de los resultados a humanos (82). El Comité de Seguridad de la Sociedad de Imagen de Resonancia Magnética concluyó, hace 17 años, que la RM fetal estaría indicada cuando otro método de diagnóstico de imagen no ionizante no es adecuado, o bien cuando el examen de RM proporciona información importante sobre el embarazo. Sin embargo, por el potencial riesgo del desarrollo fetal y por las limitaciones de la RM, es conveniente esperar al segundo trimestre. A pesar de ello, el Colegio Americano de Radiología, valorando riesgo beneficio, en el 2002 aprobó su uso en cualquier edad gestacional (83).

El uso de contraste intravenoso no está aceptado porque los quelatos de gadolinio cruzan la placenta, luego pasan a la vejiga fetal y de ésta al líquido amniótico, el cual es tragado por el feto. Además, no se conoce la vida media en el feto (84). Recientemente algunos autores han referido el riesgo potencial de nefrotoxicidad del gadolinio (fibrosis sistémica nefrogénica) (85).

5.2. VENTAJAS Y LIMITACIONES

La ecografía es el método de elección en el cribado de rutina del feto y en el examen de la anatomía del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, incluso en manos expertas, existen alteraciones que pueden pasar desapercibidas, ya sea por problemas técnicos (artefactos de reverberación), condiciones maternas o fetales (obesidad de la madre, posición inadecuada del feto, oligoamnios) o por hallazgos muy sutiles. La RM fetal tiene varias ventajas sobre la ecografía perinatal:

- Mejora la resolución espacial (gracias al empleo de antenas receptoras con multicanales y estudios con imagen en paralelo).
- Permite visualizar directamente ambos lados del cerebro (en el US el margen anterior de los hemisferios cerebrales presenta sombra por reverberaciones de estructuras superiores, existiendo limitaciones también en el caso de oligoamnios, posición fetal inadecuada para el US o por la presencia de sombras acústicas por la osificación de la calota).
- Valora con más detalle el desarrollo cerebral, incluyendo la directa visualización de la formación cortical y patrón de sulcación, extremadamente difícil y a veces imposible por US.

Las principales limitaciones de la RM fetal son la presencia de:

- Artefactos por movimiento fetal que se reducen con las nuevas secuencias ultrarrápidas (obteniendo imágenes en menos de 1 segundo) y con un ayuno materno de al menos 4 h antes del estudio.
- Baja resolución espacial en los casos de corta edad gestacional, dado el pequeño tamaño del feto.
- Claustrofobia o incomodidad de la paciente durante el estudio (sobre todo en avanzadas edades gestacionales).

5.3. INDICACIONES

Como se ha mencionado, la ecografía es el método de elección para el cribado de rutina del feto y de la anatomía cerebral fetal. En los centros se suele realizar la RM a partir del segundo trimestre para evitar la organogénesis,

preferiblemente en edades gestacionales mayores de 20 semanas, cuando el feto ya tiene suficiente tamaño para obtener una buena resolución espacial.

La RM siempre estaría indicada después de la realización de un estudio por un ecografista experto. Salomon LJ et al describen las principales indicaciones:

- Una historia de patología severa cerebral en un embarazo anterior con un estudio de ecografía normal, en la que la RM se realiza para buscar muestras sutiles de recurrencia.
- Una alteración identificada en el estudio de ecografía que parece aislada (típicamente ventriculomegalia o agenesia de cuerpo calloso), en la que la RM se realiza para buscar anomalías asociadas que puedan haber pasado por alto con ecografía.
- Una alteración diagnosticada en el estudio de US, pero cuya exploración no se puede completar debido a problemas técnicos (por ejemplo, obesidad materna o posición fetal), en la que la RM se realiza para completar el estudio ecográfico.
- Riesgo elevado de anomalías del desarrollo cerebral, especialmente en los casos de infección fetal (citomegalovirus, varicela y toxoplasmosis) o en los de daño isquémico (muerte intrauterina de un gemelo monocorial o síndrome de transfusión gemelo-gemelo).

5.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Es conveniente realizar los estudios en Resonancias de alto campo (1.5T) con antenas de gran resolución espacial para obtener una buena imagen diagnóstica (como una antena cardíaca de ocho canales), no siendo aceptada la utilización de campos magnéticos superiores. Se realiza el estudio en decúbito supino, salvo en edades gestacionales avanzadas donde la paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo. En la mayoría de los centros se realiza el estudio sin sedación, dado el uso de secuencias ultrarrápidas y se recomienda un ayuno de al menos 4 h para disminuir los artefactos por peristaltismo intestinal. Los centros que utilizan sedación suelen administrar 1mg de flunitrazepam 20 minutos antes (86). Siempre es necesario el consentimiento firmado por la paciente, siendo conveniente, además, que la

exploración sea realizada por personal entrenado. La información ecográfica previa ayuda a planificar mejor el estudio.

Se realizan tres planos ortogonales a la madre y, sobre éstos, se planifican los cortes sagitales, coronales y axiales del feto, utilizando siempre como referencia la última secuencia utilizada para la planificación de la siguiente debido a los movimientos fetales. Las principales secuencias utilizadas son:

- Secuencias potenciadas en T2 como Single Shot Fast Spin Echo T2 (SSFSE T2) y secuencias balanceadas (FIESTA) son útiles en el estudio de la anatomía fetal. Las secuencias balanceadas o Steady State Free Precession son menos sensibles a los movimientos fetales y a los artefactos del líquido cefalorraquídeo (LCR), sobre todo en cortas edades gestacionales. En estas secuencias el LCR es hiperintenso.
- Secuencias potenciadas en T1 (gradiente doble eco o Fast Spoiled Gradient Echo T1). Nos permiten determinar la existencia de hemorragias, calcificaciones o lipomas y nos proporcionan información sobre la mielinización. En estas secuencias el LCR es hipointenso.
- Secuencias de difusión: Es una secuencia especialmente útil en la detección de lesiones isquémicas agudas así como en el diagnóstico diferencial entre el quiste aracnoideo y el epidermoide (87).

5.5. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Biometría fetal

Para estimar el volumen cerebral se emplean el diámetro fronto-occipital, biparietal cerebral y el biparietal óseo, además del índice cráneo-cerebral y el índice cefálico.

En el estudio del cerebelo se utilizan el diámetro transverso cerebeloso, el diámetro anteroposterior, altura y superficie del vermis (88,89), y en la valoración del tamaño ventricular se usa el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo, anchura del tercer ventrículo y el diámetro transversal de los ventrículos laterales en los atrios en el plano coronal (90). En el estudio del

cuerpo calloso utilizamos la longitud del cuerpo calloso en un plano sagital desde la rodilla al esplenio.

Análisis de los surcos corticales

El estudio de los surcos corticales es el segundo paso, siendo un importante marcador de la maduración fetal. A las 20 semanas sólo los surcos laterales (cisuras de Silvio) y la fisura interhemisférica serán visibles.

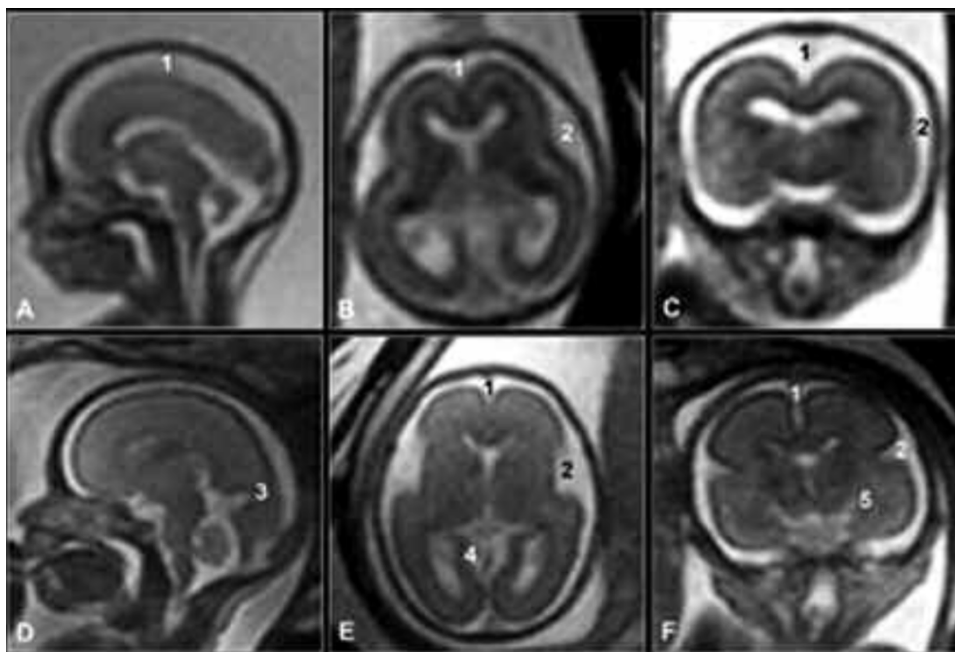


Fig 29. RMN fetal. Cortes de cabeza fetal en semana 20: sagital (a), axial (b) y coronal (c). Cortes de cabeza fetal en semana 25: sagital (d), axial (e) y coronal (f). Se observa cisura interhemisférica (1), Silvio (2), parietooccipital (3), calcarina (4) e hipocámpica (5). (79)

A las 25 semanas serán visibles los surcos laterales, la fisura interhemisférica, las fisuras hipocámpicas y calcarinas, los surcos cingulares y los parieto-occipitales internos. A las 27 semanas se deben identificar los surcos laterales, la fisura interhemisférica, las fisuras hipocámpicas y calcarinas y los surcos cingulares, parieto-occipitales internos y centrales (surcos de Rolando) (88,91). A las 29 semanas los surcos temporales superiores, marginales, pre y posterocentrales, intraparietales, colaterales y los surcos frontales superiores deben ser visibles, alcanzando los surcos centrales la mitad del hemisferio cerebral.

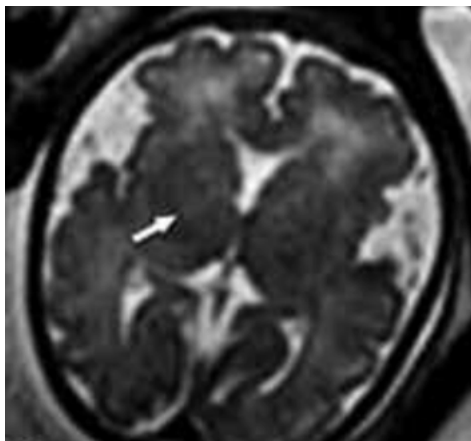


Fig 30. Mielinización y desarrollo cortical normal en RMN (T2) fetal de gestación de 25 semanas (corte axial).

A las 31 semanas el surco frontal inferior debe ser visible. A las 35 semanas el lóbulo temporal debe tener todos sus surcos, incluyendo los surcos temporales inferiores y los occípito-temporales. En esta edad gestacional el patrón es el definitivo (88,91,92).

Análisis de la mielinización

La mielinización es un buen indicador de la maduración cerebral fetal. El aumento en el colesterol y los glicolípidos, que acompañan la formación de mielina, dan lugar a un aumento del agua, llevando así a un acortamiento de las secuencias T1 y T2, visible como una hiperseñal en las imágenes ponderadas en T1 e hiposeñal en las imágenes ponderadas en T2.

Estos cambios de la señal se pueden ver en la sustancia blanca y a las 20 semanas en el tronco cerebral posterior. A las 27 semanas se observa una leve mielinización en el vermis y de los pedúnculos cerebelosos medios. Una señal moderada es también visible en los ganglios basales centrales y, a las 33 semanas, ocurre la mielinización de los brazos posteriores de las cápsulas internas, extendiéndose progresivamente a los globos pálidos entre las 35 y 36 semanas. La mielinización de las coronas radiadas ocurre al final de la gestación. (93)

Análisis de la migración neuronal

El desarrollo cortical cerebral se divide en 3 etapas: proliferación celular, migración celular y, finalmente, organización celular.

La migración neuronal ocurre entre el tercer y cuarto mes de gestación y termina aproximadamente en la semana 24. La migración neuronal empieza en la zona germinal periventricular y termina en la superfina en migración y capa cortical externa inmadura). A las 34 semanas se identifican 2 capas (sustancia blanca interna y cortical externa) (94).

5.6. APLICACIONES CLÍNICAS

Las malformaciones del sistema nervioso central corresponden a un tercio de las anomalías fetales y se encuentran en un 75% de los fetos muertos. Su incidencia se estima en 1 cada 100 nacidos vivos. Aproximadamente un 10% de las anomalías cerebrales es secundaria a alteraciones cromosómicas, 20% a factores hereditarios, 10% a efectos adversos intrauterinos (por ejemplo, infección) y un 60% no tienen causa identificable.

Vamos a dividir las patologías según las áreas de afectación cerebral:

Anomalías de línea media: Agenesia completa o parcial de cuerpo calloso, holoprosencefalia alobar, semilobar o lobar, displasia septo-óptica, lipoma del cuerpo calloso, quistes del cavum septum pellucidum, vergae o del velum interpositum o ausencia de cavum. La evaluación del cuerpo calloso es una de las principales indicaciones de RM fetal, mientras que la agenesia completa se suele diagnosticar por ecografía. La RM es sobre todo útil en casos de agenesia parcial o anomalías asociadas. Debe realizarse cuando termina su formación, después de la semana 20, observándose aproximadamente en un 20% de las sospechas ecográficas de agenesia, un cuerpo calloso intacto en RM. En más del 63% existen anomalías asociadas como alteraciones corticales, heterotopias, malformación Dandy-Walker, anomalía de Chiari tipo II, esquisencefalias y encefalocelos (95,96).

Ventricular: La ventriculomegalia es el hallazgo más frecuente en ecografía y supone la indicación más frecuente de RM fetal. Se clasifica en leve (10-12mm), moderada (12-15mm) y severa (> 15 mm). La RM fetal puede detectar anomalías ocultas en ecografía hasta en un 40- 50%, como defectos del tubo neural, agenesia del cuerpo caloso, malformación de Dandy-Walker, lisencefalia, polimicrogiria, holoprosencefalia, heterotopia subependimaria, hemorragia subependimaria o intraventricular, leucomalacia periventricular o porencefalia.

Área periventricular: La RM permite detectar heterotopias subependimarias, pequeñas hemorragias de la matriz germinal así como nódulos subependimarios de esclerosis tuberosa. La ausencia de visualización de nódulos subependimarios no excluye el diagnóstico de esclerosis tuberosa (97–99).

Parénquima cerebral: La RM es capaz de detectar pequeñas hemorragias cerebrales o lesiones isquémicas estableciendo el carácter agudo o no de las mismas con la secuencia de difusión (100,101). En la patología infecciosa ayuda a detectar lesiones parenquimatosas que pueden pasar desapercibidas en el estudio ecográfico, especialmente la infección por citomegalovirus (102,103).

Superficie cortical: El desarrollo cortical cerebral se divide en tres procesos: proliferación celular (segundo a cuarto mes), migración neuronal (tercer mes a semana 24) y organización cortical (semana 22 hasta los 2 años de vida). Las malformaciones se clasifican en:

- Trastornos proliferativos: Proliferación disminuida (microlisencefalia), aumentada (hemimegalencefalia) y proliferación anormal (displasia cortical).
- Trastornos de migración: disminuida (lisencefalia clásica), aumentada (distrofia muscular con- génita), migración ectópica (heterotopias).
- Trastornos de organización cortical: polimicrogiria (patrón I y II), síndromes polimicrogíricos (frontal bilateral, perisilviano bilateral, fronto-parietal bilateral, parieto-occipital parasagital bilateral y bilateral difuso) y

esquisencefalia (tipo 1 de labio cerrado y tipo II de labio abierto) (104). Se debe realizar el estudio en gestación avanzada, ya que hasta la semana 35 no se han formado todos los surcos corticales.

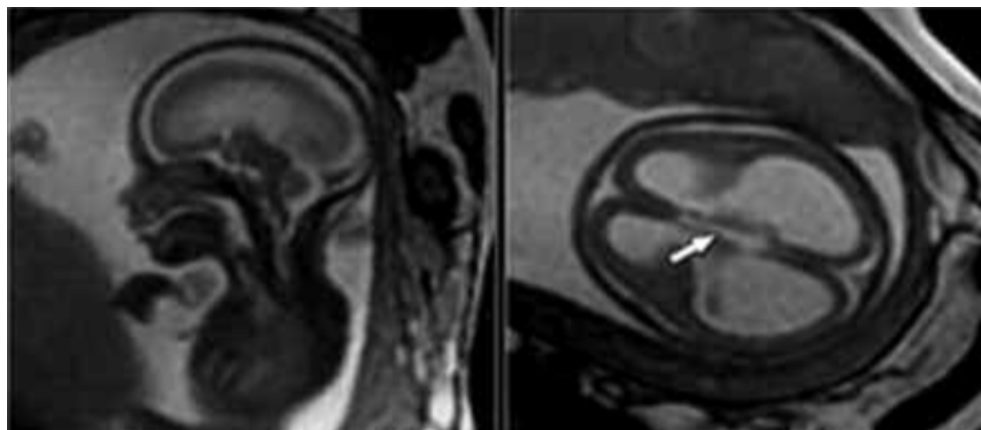


Fig 31. Lisencefalia y agenesia de cuerpo calloso en RMN de feto de 23 semanas. (79)

Espacios pericerebrales: Cuando el espacio extra-axial está aumentado es normalmente visible con ecografía, sin embargo, algunas lesiones como hematomas subdurales requieren completar el estudio con RM.

Fosa posterior: La mayoría de las anomalías detectadas en el embarazo que afectan a la fosa posterior tienen peor pronóstico. La RM permite visualizar esta estructura mejor que la ecografía, sobre todo en presentaciones no cefálicas donde no se puede complementar el estudio con sonda endovaginal. Se estudian por RM la malformación Dandy-Walker, hipoplasia y/o mala rotación del vermis, quiste de la bolsa de Blake, mega cisterna magna, quiste aracnoideo, displasia cerebelosa, hipoplasia cerebelosa, hemorragia cerebelosa, síndrome de Walker-Warburg, malformación de Chiari y otras menos frecuentes como el síndrome de Pascual Castroviejo 2 (síndrome de PHACE) (105,106).

Hay que hacer mención especial a dos indicaciones de RM fetal:

- Complicaciones de embarazo gemelar monocoriónico: La muerte intrauterina de un gemelo monocorial incrementa el riesgo de

supervivencia del otro gemelo por hipoperfusión aguda cerebral secundaria a fenómenos tromboembólicos (87).

- El síndrome de transfusión feto-feto (STFF) se caracteriza por un flujo anómalo desde que el donante desarrolla oligoamnios hasta que el receptor presenta polihidramnios. La morbilidad es muy alta y ambos gemelos tienen riesgo de isquemia cerebral. Aproximadamente el 50% de los gemelos supervivientes presenta alteraciones (107).

Infecciones congénitas: La afectación cerebral más común es por citomegalovirus (CMV) seguido de toxoplasma. Existe también afectación por otros virus: varicela-zoster, parvovirus B19, rubeola y virus de coriomeningitis linfocitaria. Producen alteración difusa o focal de la sustancia blanca y, con el tiempo, atrofia cortical y dilatación ventricular. Las hemorragias están asociadas a CMV y parvovirus B19. Pueden ir acompañadas de malformaciones corticales como lisencefalia, polimicrogiria y retraso en la maduración cortical (102,103,108).

Anomalías espinales y medulares: Chiari II con mielomeningocele, teratoma sacrococcígeo, síndrome de regresión caudal, mielosquisis, meningocele y lipomeningocele, médula anclada o diastematomielia.

La indicación más frecuente es el mielomeningocele asociado a Chiari II, siendo útil la RM sobre todo en los casos que existen limitaciones para la ecografía (obesidad de la madre, posición inadecuada del feto, oligoamnios).

La RM es útil en tanto aporta información adicional de anomalías asociadas: agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, heterotopias nodulares periventriculares, displasia cerebelosa, ventriculomegalia,iringohidromielia y diastomatomielia (109,110).

El teratoma sacrococcígeo es el tumor más común del neonato con una incidencia de 1 cada 35.000 - 40.000 nacidos vivos (111). La degeneración maligna es la primera causa de muerte postnatal y es rara intraútero. La alta mortalidad se relaciona con el tamaño del tumor y distocia del parto, prematuridad secundaria a polihidramnios y placentomegalia (debido a fallo cardíaco asociado a shunt arterio-venoso) (112–114). La RM valora mejor que la ecografía la extensión del teratoma y se utiliza la clasificación de la

Academia Americana de Cirugía Pediatría: tipo I (componente externo y mínimo componente presacro), tipo II (componente externo e importante componente presacro), tipo III (mínimo componente externo y predominante componente intrapélvico) y tipo IV (está completamente localizado en pelvis y abdomen) (115,116).

Malformaciones craneofaciales: Hendiduras labiales, palatinas, hipotelorismo, hipertelorismo, anoftalmia, microftalmia, agenesia o hipoplasia de huesos nasales (síndrome de Down o displasia frontonasal) o anomalías de línea media (hipoplasia de maxilar, cíclope, prosboscis, etmocefalia o cebocefalia) (117–119).

6. ANOMALÍAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU MÉTODO DIAGNÓSTICO

6.1. ALTERACIONES ECOGRÁFICAS Y DEFECTOS ESTRUCTURALES

Como ya se conoce, los trastornos congénitos del SNC constituyen una de las causas más frecuentes de morbilidad infantil. Su incidencia puede alcanzar hasta el 1% de los nacidos aunque la frecuencia de presentación intraútero es superior, ya que se debe añadir aquellos casos que finalizan en un aborto espontáneo o en una interrupción legal del embarazo.

Es frecuente que las malformaciones del SNC se asocien a una amplia variedad de síndromes genéticos y anomalías cromosómicas lo que es de gran importancia en el manejo del caso y en el asesoramiento a los padres. El pronóstico de las diferentes malformaciones cerebrales es muy variable puesto que depende de la gravedad de la alteración anatómica en sí, de la probable existencia de un síndrome genético o alteración cromosómica o de la asociación con otras malformaciones.

A continuación, se detallan los defectos estructurales más importantes del sistema nervioso central, en función del punto del desarrollo en que se afectan las estructuras.

6.1.1. VENTRICULOMEGALIA

La **ventriculomegalia leve** constituye un aumento del diámetro de los ventrículos laterales entre 10-12 mm. El manejo clínico de estos casos incluye descartar la presencia de otras anomalías fetales, la realización de un cariotipo fetal por su posible asociación con la trisomía 21 (en caso de asociarse a otras alteraciones estructurales) y se recomienda igualmente el estudio de infecciones congénitas asociadas con ventriculomegalia (toxoplasmosis, CMV, rubéola) aunque no existe evidencia de tal asociación hasta el momento. El pronóstico en términos generales es bueno en un 90% de los casos aunque hay un mayor riesgo de anomalías diagnosticadas al nacimiento, y hasta en un

4% puede tratarse de una malformación cerebral progresiva, por lo que requiere seguimiento ecográfico durante la gestación (el 30% se resuelven intraútero). Si el hallazgo es asilado, un 10-13% implicarán alteraciones en el desarrollo neuronal.

En los casos de ventriculomegalia límite, se deben considerar varias situaciones. Los casos de asimetría ventricular, si la diferencia entre ventrículos está comprendida entre 2-10 mm, se debe de considerar dentro de la normalidad. Cuando la ventriculomegalia, en cambio, sea unilateral y el ventrículo afecto mida entre 10-15 mm, se debe considerar como un factor de riesgo de retraso neuropsicológico.

Se refiere a la ventriculomegalia **moderada** en el caso en que el diámetro de los ventrículos laterales alcanza los más de 12 mm hasta los 15 mm. Cuando sobrepasa los 15 mm, se habla de ventriculomegalia **grave** (frecuentemente asociada a la agenesia del cuerpo calloso). La hidrocefalia, sin embargo, es un término aplicado en relación a un aumento en la presión del líquido cefaloraquídeo (LCR). La causa más frecuente de estas ventriculomegalias es la obstructiva, cuando existe un bloqueo anatómico en la circulación del LCR como la estenosis congénita del acueducto de Silvio, tumores del sistema ventricular o tumores de la fosa posterior. La otra causa es que origina el tipo comunicante, cuando es debida a un aumento en la producción como el papiloma de plexo coroideo o una alteración en la absorción. Hay diversas infecciones que pueden producir ventriculomegalia congénita como la toxoplasmosis, la sífilis, CMV, parotiditis y el virus de la influenza. La ligada al cromosoma X constituye un 5% de los casos y es causada por mutaciones en la región Xq28 que codifica una molécula de adhesión de la célula nerviosa, L1. En estos casos suele asociarse a abducción de los pulgares, facies anormal y ausencia del septum pellucidum.

El manejo clínico incluye la evaluación de otras anomalías asociadas (hasta un 30%), realización de cariotipo fetal (anomalías cromosómicas hasta en un 11%, principalmente si asocia alteraciones estructurales) y el estudio de infecciones relacionadas (toxoplasma, sífilis, CMV, rubéola, parotiditis). En

cuanto al pronóstico, la supervivencia es de un 70% aunque con aproximadamente un 50% de posibilidad de retraso mental. La mayoría de los casos desarrolla una hipertensión intracraneal que requerirá tratamiento posterior. La posibilidad de recurrencia posterior es de un 4% a excepción de la ligada al cromosoma X que es de un 50% en los fetos varones.

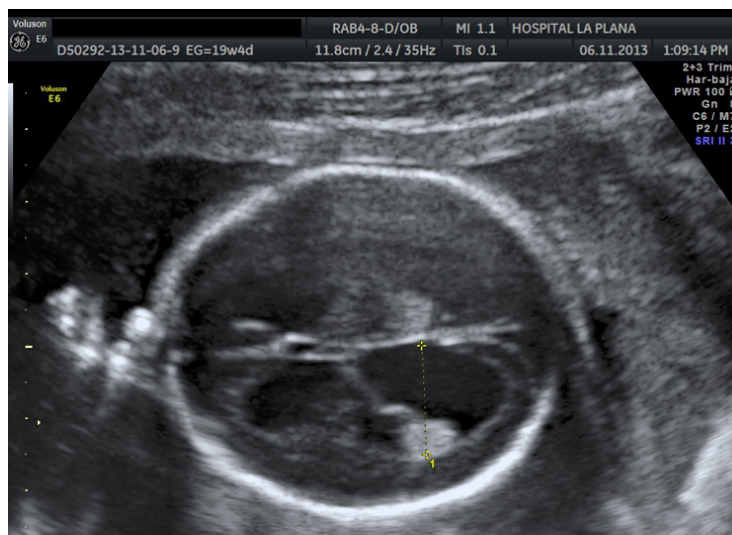


Fig 32. Ventriculomegalia moderada en feto de 19 semanas.

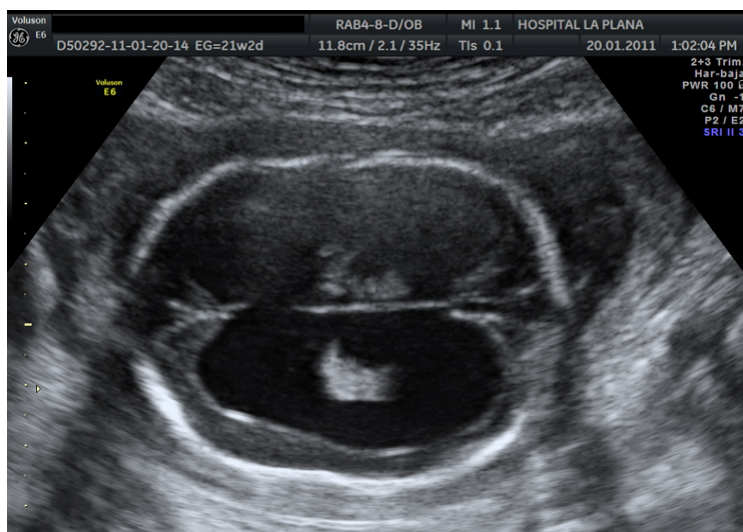


Fig 33. Ventriculomegalia grave en feto de 21 semanas.

En cuanto a los trastornos del desarrollo del prosencéfalo, encontramos la holoprosencefalia y la agenesia del cuerpo calloso.

6.1.2. HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es debida a una división anómala del prosencéfalo que es la más rostral de las vesículas primitivas del cerebro y da origen a los hemisferios cerebrales y las estructuras diencefálicas (neurohipófisis, tálamo y tercer ventrículo). Tiene una incidencia al nacimiento de 1:16000, siendo la mayoría de los casos esporádicos y de causa desconocida. Hay tres formas:

1. Alobar: Hay un solo ventrículo con los tálamos fusionados en la línea media. No hay fisura interhemisférica, hoz cerebral, tercer ventrículo, neurohipófisis, bulbos ni tractos olfativos. En función del plegamiento de la corteza por encima del ventrículo puede subdividirse en forma aplanada, de copa y de esfera.

2. Semilobar: Hay una cavidad ventricular única aunque hacia la zona posterior ambos hemisferios se encuentran parcialmente separados.

3. Lobar: Exclusivamente existe un grado de fusión variable en la zona del giro cingulado y las astas frontales de los ventrículos laterales. El septum pellucidum casi siempre está ausente, mientras que los bulbos olfativos y el cuerpo calloso pueden faltar, ser hipoplásicos o normales.

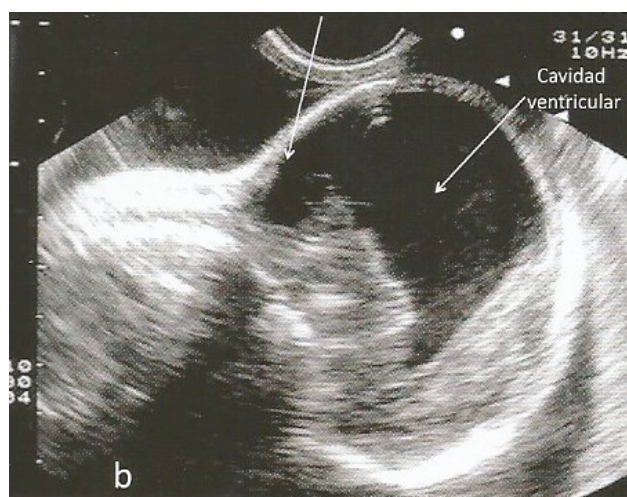


Fig 34. Holoprosencefalia alobar en feto de 19 semanas (120)

Presenta una fuerte asociación con anomalías cromosómicas, particularmente la trisomía 13 (20%), con anomalías faciales, la malformación

de Dandy-Walker y diversos síndromes: Di George, Meckel, Kallmann, displasia campomiélica, Hall-Pallister y Vasadi.

En cuanto al pronóstico, la forma alobar es letal. La forma semilobar no es necesariamente letal pero presentan déficits neurológicos muy graves. En el caso de la forma lobar el pronóstico es incierto porque aunque hay casos en los que el desarrollo es normal, la mayoría presentan retraso mental y secuelas neurológicas.

6.1.3. AGENSIA DEL CUERPO CALLOSO

Puede tratarse de una ausencia completa o parcial del cuerpo calloso. Tiene una incidencia de 0.3-0.7% en la población general. Se han descrito forma de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al sexo. Se ha relacionado con teratógenos como alcohol, valproato, cocaína y los virus de la influenza y la rubéola.

El diagnóstico ecográfico suele incluir la presencia de ventriculomegalia en las astas occipitales que presentan forma de lágrima, configuración paralela de las astas anteriores a la línea media, ausencia de la arteria pericallosa con estudio Doppler color y el desplazamiento hacia arriba del tercer ventrículo.



Fig 35. Agenesia de cuerpo calloso con ventrículo en lágrima en feto de 21 semanas.

Estos fetos presentan anomalías cerebrales asociadas hasta en un 85% de los casos y otras anomalías sistémicas en un 62%. Se encuentran anomalías cromosómicas en un 20%, principalmente trisomías 18, 8 y 13.

El manejo clínico incluye la búsqueda de anomalías asociadas y la realización de cariotipo fetal. El pronóstico es incierto. Si bien la agenesia de cuerpo calloso aislada puede ser completamente asintomática, el asesoramiento de las parejas es difícil por la asociación con otras anomalías congénitas anatómicas, síndromes genéticos y errores congénitos del metabolismo que no puedan ser diagnosticadas prenatalmente. En general, si tras el estudio protocolario parece tratarse de un defecto aislado, la probabilidad de desarrollo normal es generalmente del 90%. (121)

6.1.4. MALFORMACIONES DE LA FOSA POSTERIOR

En cuanto a la fosa posterior, se debe definir en primer lugar la **malformación de Chiari 2 o Arnold Chiari 2**, donde tiene lugar la hernia sintomática del encéfalo posterior a través del agujero magno, produciendo compresión cerebelosa. Casi siempre se asocia a defectos del tubo neural, con más frecuencia a espina bífida. Se identifica una cisterna magna pequeña u obliterada, el signo del “plátano” si es grave (ya que el cerebelo se curva alrededor del mesencéfalo), y el signo del “limón” (concavidad en el hueso frontal). Asocia ventriculomegalia leve en el 50% de los casos, que puede progresar durante el embarazo. Se debe realizar diagnóstica diferencial con la estenosis del acueducto de Silvio, la craneosinostosis y el continuo de Dandy-Walker. La asociación con aneuploidías es del 3-5%, principalmente de trisomía 18. Esta malformación ocurre en un 0,4:1000 de los embarazos, y supone el 3% de todos los abortos espontáneos. Respecto al pronóstico, tiene una alta morbilidad, ya que un 35% de los nacidos vivos fallecen en los cinco primeros años. Pueden asociar hidrocefalia obstructiva, disfunción musculoesquelética y disfunción digestiva o genitourinaria. (109,110,122)



Fig 36. Cerebelo con el signo del plátano en feto de 20 semanas.

La **malformación de Chiari 1** sólo muestra hernia de amígdala cerebelosa y raramente se diagnostica en período prenatal.

Respecto a la **malformación de Chiari 3**, se define como la hernia del encéfalo posterior asociado a un cefalocelo en la unión craneocervical que contiene el cerebelo. Así pues, por ecografía se identifica un mielomeningocele occipital bajo y ventriculomegalia. La médula espinal está anclada y presenta siringomielia. Se debe de estudiar el cariotipo en estos casos. El pronóstico es malo, especialmente si la cantidad de tejido nervioso en el defecto es significativa. El recién nacido presentará discapacidades múltiples, como retraso del desarrollo, espasticidad, trastorno comicial o dificultades respiratorias. (123)

La **malformación de Dandy-Walker**, conocida tradicionalmente como complejo de Dandy-Walker, consiste en una serie de anomalías de la fosa posterior que incluyen una cisterna magna aumentada de tamaño con una agenesia completa o parcial del vermis cerebeloso y un tentorio elevado, que incluye una dilatación quística del cuarto ventrículo. Tiene una prevalencia de 1:25000 nacidos vivos y puede ocurrir como parte de diversos síndromes por ejemplo el de Joubert y anomalías cromosómicas incluyendo las trisomías 13, 18 y síndrome de Turner. Se ha relacionado con ciertos teratógenos como infecciones virales, alcohol y también la diabetes aunque no existe una

evidencia clara.

Es muy frecuente (50-70%) la asociación con ventriculomegalia y otras anomalías cerebrales como la holoprosencefalia, agenesia del cuerpo calloso y cefaloceles. También suele asociarse a la presencia de otras anomalías como la poliquistosis renal, defectos cardiovasculares y paladar hendido. El riesgo de recurrencia si no se identifica un síndrome reconocible es del 1-5%. Se debe tener cautela en su diagnóstico al principio del segundo trimestre de la gestación ya que el vermis inferior se encuentra parcialmente formado y puede dar la impresión de un defecto de dicho vermis.

En cuanto al pronóstico, la malformación suele tener manifestaciones clínicas dentro del primer año de vida con síntomas de retraso motor, hipotonía y otros síntomas neurológicos. La tasa de mortalidad puede alcanzar hasta el 40% en los primeros años de vida y existe retraso mental en 40-70% de los casos. (105,124)

La **agenesia de vermix**, tradicionalmente conocida como variante de Dandy-Walker, constituye una hipoplasia de grado variable del vermis cerebeloso con o sin aumento de la cisterna magna, habiendo ausencia de quiste en la fosa posterior y la tienda está colocada de forma normal. (105,125,126)

En cuanto a la **megacisterna magna**, se debe de determinar una medición de dicha cisterna mayor a 10 mm, asociada a una integridad del vermis cerebeloso y del cuarto ventrículo. Puede asociarse a trisomía del cromosoma 18. (127,128)

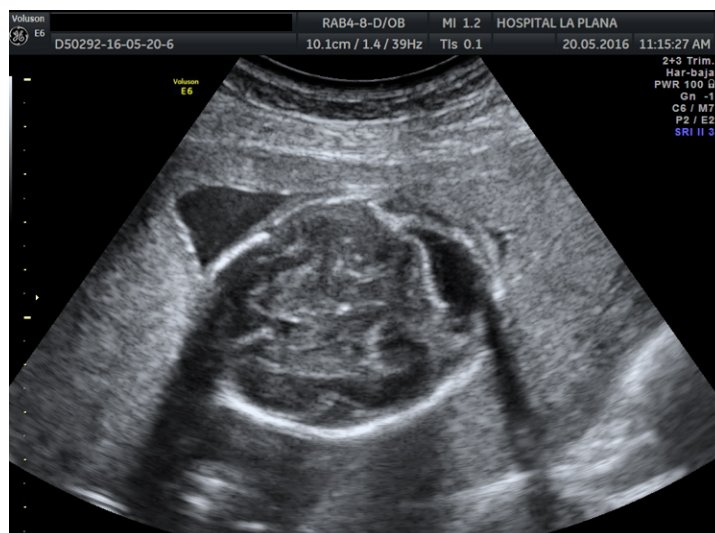


Fig 37. Megacisterna magna en feto de 21 semanas.

La significación clínica de estas dos últimas es menos clara; un defecto aislado del vermis inferior en ausencia de cromosomopatía u otras anomalías asociadas parece presentar un pronóstico favorable. La megacisterna magna es la entidad más benigna del espectro de las anomalías que afectan al techo del rombencéfalo. Se debe de realizar diagnóstico diferencial entre todas ellas, junto con el quiste de la bolsa de Blake y el quiste aracnoideo.

6.1.5. PORENCEFALIA (QUISTE PORENCEFÁLICO)

El término porencefalia incluye una serie de grandes lesiones corticales que comunican con el sistema ventricular. A diferencia de la esquizefalia, el envoltorio de la cavidad suele contener sustancia blanca. Tiene una incidencia muy baja presentando las gestaciones multifetales una incidencia mayor.

Se cree que es debida a una oclusión e infarto posterior de la arteria cerebral media. Casi siempre se trata de una lesión lateralizada. La imagen ecográfica típica es de una cavidad quística en el cerebro que comunica con el ventrículo ipsilateral y habitualmente no existe efecto masa. Con la excepción de la ventriculomegalia, es rara su asociación con otras anomalías.

Hay que realizar un diagnóstico diferencial con la esquizefalia unilateral que es difícil pero no importante en la práctica, con el quiste

aracnoideo que es habitualmente asimétrico, de paredes mejor dibujadas, no comunican con los ventrículos laterales y tienen efecto masa, con la ventriculomegalia unilateral de la que es fácilmente diferenciable y con algunos tumores quísticos aunque éstos presentan efecto masa y suelen tener un contenido sólido-quístico.

La mayoría de los casos diagnosticados intraútero tienen un mal pronóstico con convulsiones, trastornos del desarrollo, hemiparesias y retraso mental aunque algunos casos de pequeño tamaño pueden presentar un desarrollo normal. El problema añadido de manejo de esta lesión es que la mayoría se diagnostican en tercer trimestre.

6.1.6. HIDRANENCEFALIA

La hidranencefalia es la ausencia de los hemisferios cerebrales que son sustituidos por una estructura similar a un saco que contiene líquido cefalorraquídeo. Se cree que es debida a un proceso destructivo que produce la licuefacción de los hemisferios cerebrales. La incidencia es de 1-2.5 por 10.000 nacidos. Ecográficamente se presenta como una gran masa quística que rellena por completo la cavidad craneal con ausencia o discontinuidad de la corteza cerebral y del eco medio. Es típica la imagen de los tálamos protuyendo dentro de la cavidad quística.

Hay que realizar un diagnóstico diferencial con la ventriculomegalia muy severa, holoprosencefalia alobar y porencefalia. Puede presentar anomalías asociadas como la displasia renal o defectos cardíacos al igual que con anomalías cromosómicas como la trisomía.

El pronóstico es muy mal presentando muy frecuentemente irritabilidad, clonus e hiperreflexia. La supervivencia puede ser más o menos prolongada aunque la mayoría fallecen en el primer año de vida. No parece que el riesgo de recurrencia esté aumentado.

6.1.7. QUISTES DEL PLEXO COROIDEO

El quiste del plexo coroideo se define como una masa redondeada sonolúcida en la zona del plexo coroideo de los ventrículos laterales que tiene un diámetro mayor de 2 mm aproximadamente. La frecuencia de este hallazgo en el segundo trimestre del embarazo es del 1%. En el caso de ser un hallazgo aislado, se trata de un hecho generalmente transitorio y benigno, aunque existe la asociación con la trisomía 18 cuando se hallan otras alteraciones.

El diagnóstico ecográfico consiste en observar dicho quiste como un espacio sonolúcido dentro del plexo coroideo, con paredes bien definidas. Puede ser unilateral o bilateral, y puede haber múltiples quistes ocasionalmente. Son típicos en el atrio de los ventrículos laterales, apareciendo con menor frecuencia en los cuerpos.



Fig 38. Quistes de los plexos coroideos bilaterales (129)

Respecto al pronóstico, cabe destacar que en ausencia de anomalías asociadas, estos quistes se deben considerar como una variante anatómica de la normalidad. Es típico durante el segundo trimestre del embarazo y hacia el tercer trimestre disminuye rápidamente de tamaño y tiende a desaparecer. Por tanto, debe hacerse un estudio ecográfico detallado para excluir anomalías asociadas, y si es normal, no es necesario hacer estudios de seguimiento. (130,131)

6.1.8. QUISTE ARACNOIDEO

El quiste aracnoideo es una acumulación de líquido cerebro espinal entra las meninges. Representa el 1% de todas las lesiones quísticas intracraneales en el feto. El aspecto ecográfico es el de una lesión anecoica bien definida que desplaza las estructuras circundantes y está asociada ocasionalmente con ventriculomegalia. En la mayoría de las ocasiones su diagnóstico es en el tercer trimestre.

No suelen asociarse a otras anomalías cerebrales aunque se han diagnosticado casos de ausencia del cuerpo calloso y del septum pellucidum, malformación de Arnold-Chiari y anomalías en la lobulación cerebelar que podrían ser debidas en parte a la compresión mecánica. Otras anomalías fetales incluyen tetralogía de Fallot, tumor sacrocoxígeo y neurofibromatosis.

En la mayoría de los casos el quiste aracnoideo es asintomático aunque puede presentarse epilepsia, anomalías motoras o sensoriales o hidrocefalia. Posteriormente, en período neonatal puede desarrollarse el síndrome de la línea media con cefaleas, vómitos, papiledema bilateral, hiperreflexia y ataxia. En función de la localización el quiste aracnoideo puede tratarse mediante derivación cisto-peritoneal o fenestración del quiste a cisternas basales.



Fig 39. Quiste aracnoideo medial por encima del cerebelo en feto de 23 semanas (corte coronal) (120).

El pronóstico en general es bueno y así debe informarse a los padres. No parece que sea necesaria la realización de un cariotipo fetal dada la muy rara asociación con anomalías cromosómicas. Por otro lado, no parece justificado el tratamiento intraútero dado el buen pronóstico que presentan con el tratamiento postnatal aunque en algunos casos ha sido necesaria la realización de una cefalocentesis por el gran tamaño de la lesión. Si el tamaño de la cabeza es normal no hay porqué modificar el momento y la vía del parto.

6.1.9. MICROCEFALIA

La microcefalia no es una entidad específica sino el resultado de distintas patologías que tienen en común una cabeza pequeña, debidos a un defecto en la proliferación. El diagnóstico se hace en base a las medidas de la circunferencia fetal en la base del cráneo; hay autores que emplean una medida dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media (percentil 2.5) lo que incluiría muchos fetos sanos; por lo que parece más adecuado emplear el umbral de 3 DE (percentil 0.1). La prevalencia es del 1.6/1000 partos aunque solo el 14% de los niños con microcefalia en el primer año de vida fueron diagnosticados al momento del nacimiento.

La microcefalia puede proceder de malformaciones cerebrales primarias, infecciones, daños hipóxico-isquémicos o por exposición a teratógenos. Es parte de un amplio rango de síndromes y también puede transmitirse por herencia mendeliana, habitualmente como autosómico recesivo.

La parte más afectada es el prosencéfalo. Habitualmente existe un desarrollo cerebral anómalo que incluye asimetrías, macrogira, paquigira y atrofia de los ganglios basales. Los ventrículos laterales y el espacio subaracnoideo están aumentados de tamaño debido a la atrofia de la corteza cerebral. El diagnóstico en las formas graves es evidente por los hallazgos ecográficos cerebrales que son dismórficos hasta en un 66% de los casos (holoprosencefalia, porencefalia, agenesia del cuerpo calloso) pero en las formas más leves hay que ser cauto con las mediciones y es de gran utilidad el empleo de índices del crecimiento fetal como circunferencia cefálica(CC)/fémur

o circunferencia cefálica/circunferencia abdominal (CC/CA) puesto que pueden presentarse grados mínimos de mal desarrollo cerebral. El manejo clínico de esta entidad incluye la realización de cariotipo fetal y la evaluación ecográfica cuidadosa para comprobar si existen otras anomalías acompañantes.

El pronóstico es diferente si hay anomalías asociadas. Si hay otras anomalías el pronóstico dependerá de la gravedad de éstas, por ejemplo las trisomías 13, 18, el síndrome de Meckel y la holoprosencefalia alobar son condiciones letales. En los casos en los que no hay otras anomalías el pronóstico depende del tamaño de la cabeza fetal aunque dicha evaluación está basada en la mayoría de los casos en las medidas postnatales. En general, si la CC se encuentra entre 2-3 DE hay una probabilidad de retraso mental moderado a grave del 33% y si está por debajo de 3 DE, esta probabilidad aumenta hasta un 62%.

6.1.10. LISENCEFALIA

La lisencefalia es una alteración en migración neuronal en la que las circunvoluciones cerebrales están reducidas o ausentes. Su prevalencia la determina como una enfermedad extremadamente rara. Desde el punto de vista macroscópico se caracteriza por la reducción significativa (paquigiria) o la ausencia (agiria) de circunvoluciones cerebrales. Así, puede diferenciarse en dos grupos:

Lisencefalia tipo I: se caracteriza por agiria con o sin paquigiria, un amplio manto cortical y ventriculomegalia mínima o ausente. Incluye tres subtipos: el síndrome de Miller-Dieker (deleción 17p13), el síndrome de Norman-Roberts y la lisencefalia aislada de tipo II.

Lisencefalia de tipo II (síndrome de Neu-Laxova): la corteza engrosada está desorganizada sin formación de capas. Hay haces vasculares y tejido de la fibroglía presente en la corteza y en el espacio subaracnoideo. Se presenta típicamente con ventriculomegalia y en ocasiones con defectos graves del sistema nervioso. Frecuentemente forma parte de un síndrome, como el

HARDE (hidrocefalia, agiria, displasia retiniana, encefalocele y síndrome de Walker-Warburg) o el COMS (síndrome cerebrooculomuscular).

Esta patología tiene una etiología normalmente genética con elevado riesgo de recurrencia. El diagnóstico tiene lugar por la ausencia o clara reducción de los surcos y de las circunvoluciones normales del cerebro. Ecográficamente no es visible en el segundo trimestre de la gestación. Puede aparecer combinada con ventriculomegalia o con ausencia de cuerpo calloso. El pronóstico es universalmente malo, independientemente del tipo, con retraso mental grave, imposibilidad de crecimiento, espasmos y convulsiones en la infancia.



Fig 40. Lisencefalia y microcefalia secundarias a infección por virus Zika en feto de 30 semanas.

6.1.11. DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural son un grupo heterogéneo de malformaciones resultantes de un fallo en el normal cierre del tubo neural entre las semanas tercera y cuarta del desarrollo embriológico. Las formas más frecuentes son anencefalia, encefalocele y espina bífida. Formas menos comunes incluyen la iniencefalia, bandas amnióticas y otros tipos de anomalías espinales.

La **acrania** es la ausencia de la bóveda craneal por encima de las órbitas.

La **exencefalia** muestra cierta cantidad de tejido cerebral aunque anormalmente desarrollado y la **anencefalia** es la ausencia de los hemisferios cerebrales. Presenta una incidencia de 1/1000 nacidos vivos. El diagnóstico es posible desde el primer trimestre. El pronóstico es siempre fatal. El riesgo de recurrencia es diez veces superior a la población general para una gestante con un caso anterior y también está aumentado en sus familiares de primer grado.



Fig 41. Feto con exencefalia (132).

La toma de 0,4mg de ácido fólico desde un mes antes de la gestación en la población general produce una disminución de los casos de defectos del tubo neural por lo que se recomienda su ingesta. En las pacientes que hayan tenido un feto afecto la toma de 4 mg de ácido fólico periconcepcionalmente previene hasta un 71% de la recurrencia de dicha alteración.

El **encefalocelo** es la protrusión de estructuras intracraneales a través de un defecto en el cráneo. Habitualmente el contenido de este saco herniario contiene meninges y tejido cerebral (encefalocelo) y, menos frecuentemente, sólo meninges (meningocele).

Tiene una incidencia de 1-3/10.000 nacidos. Se clasifican en función del lugar de la lesión: parietal, occipital, frontal, anterior, nasofrontal, nasoetmoidal, nasoortal y basal; y presentan características diferentes según el origen. La

evolución a largo plazo presenta una alta mortalidad y la mayoría de los supervivientes tienen discapacidades graves.

La **esпина bífida (meningocele o mielomeningocele)** es un defecto de la vértebra que resulta en una exposición del contenido del canal medular. En la gran mayoría de los casos el defecto se localiza en el arco dorsal de la vértebra. La incidencia es de 1/1000. El defecto puede ser cerrado (15%) o abierto (85%) en función de que esté cubierto o no por piel.

El diagnóstico intraútero de la espina bífida ha mejorado enormemente por la descripción de anomalías asociadas en el cráneo y el cerebro. Estos marcadores ecográficos incluyen el signo del limón en referencia a la forma del cráneo producido por la presencia de una impronta en el hueso frontal y el signo del plátano por la obliteración de la cisterna magna (**malformación de Arnold-Chiari**) con un cerebelo ausente o con una curvatura anterior de los hemisferios cerebelosos muy pronunciada. La sensibilidad de estos signos para la identificación de la espina bífida abierta es del 99%. En el 90% de los casos de espina bífida abierta hay una ventriculomegalia de grado variable al nacimiento aunque sólo un 70% la presentan en segundo trimestre. Cuando está presente, en la mayoría de los casos se trata de una dilatación borderline o moderada.

El diagnóstico incluye por supuesto la observación del defecto propiamente dicho: en el plano sagital la línea posterior que corresponde a los elementos posteriores de la vértebra y los tejidos blandos suprayacentes están ausentes a la altura de la lesión. En el plano transversal los procesos laterales se separan y el canal queda expuesto en la parte posterior. En el corte coronal se aprecia la desaparición de la línea central que podemos ver en una columna sana y comprobaremos el ensanchamiento de las dos líneas externas.



Fig 42. Meningocele en feto de 20 semanas.

Otras anomalías asociadas muy frecuentes incluyen la luxación de cadera y deformidades en los pies (pie zambo o talipes equinovaro) probablemente en relación con un defecto de la inervación periférica. Los defectos cerrados son muy difíciles de diagnosticar.

En cuanto al manejo obstétrico, en principio el parto puede ser a término aunque en ocasiones de un rápido desarrollo de ventriculomegalia y macrocrania podría adelantarse. La vía del parto es controvertida. Teóricamente la vía vaginal podría producir un traumatismo sobre la zona del defecto y aumentar el riesgo de infección del tejido expuesto a lo que se suma el resultado de diversos estudios en los que los recién nacidos mediante cesárea antes del inicio del parto presentaron una menor probabilidad de parálisis grave aunque no hubo diferencias en el número de complicaciones neonatales ni retraso mental. Por tanto, en vista de los datos disponibles en la actualidad, debe realizarse una cesárea electiva (131,133,134).

6.2. LESIÓN NEUROLÓGICA PERINATAL

6.2.1. GENERALIDADES

La lesión neurológica perinatal es difícilmente definible ya que puede basarse en la presencia de una lesión cerebral anatomopatológica o sobre sus repercusiones funcionales, que pueden ser muy variadas y cambiantes en el tiempo. En su grado más extremo se encuentra el concepto de parálisis cerebral, normalmente ligada a factores perinatales y con cierta controversia. El concepto implica una discapacidad crónica caracterizada por el control aberrante del movimiento o la postura, de aparición temprana en la vida y que no sea el resultado de una enfermedad progresiva conocida. Más tarde se incluye en la definición el criterio de la *limitación de la actividad* lo cual excluye del concepto pequeñas lesiones neurológicas no limitantes y que no deberían ser incluidas en este grupo. Se ha empleado algunas clasificaciones internacionalmente aceptadas sobre el grado de limitación de la actividad de estos niños, tal y como la clasificación GMFCS (gross motor function classification system) (135–138).

La incidencia de parálisis cerebral es aproximadamente de un 2/1000 niños nacidos a término y del 6% en niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación. La tasa de daño neurológico en general en estos recién nacidos prematuros se estima en un 12%. Este porcentaje se eleva significativamente en casos de prematuridad asociada a retraso del crecimiento intrauterino e hipoxia prenatal y puede llegar al 40-45% de daño neurológico (139).

Tanto los movimientos motores voluntarios como los involuntarios son coordinados a través de una red de neuronas que se inicia en el sistema nervioso central y llega hasta los músculos. Si el daño se produce a nivel de las llamadas neuronas motoras inferiores, como por ejemplo en la sección medular o en la de un nervio periférico el resultado es habitualmente un cuadro de hipotonía y flaccidez. En cambio si la lesión se produce en las neuronas motoras superiores el cuadro resultante se caracteriza por hipertonía y espasticidad con reflejos tendinosos incrementados. Esto es lo característico

en el cuadro de la parálisis cerebral. La parálisis cerebral no altera, de entrada, las funciones cognitivas por lo que muchas de estas personas tienen una inteligencia normal, si bien es cierto que son más propensos a bajos coeficientes intelectuales y a otras alteraciones del SNC tales como cuadros convulsivos.

6.2.2. PREDICCIÓN DE LA LESIÓN NEUROLÓGICA PERINATAL

La predicción de la lesión neurológica perinatal es difícil debido a que la causa final y la vía que lleva a la misma son desconocidos en su totalidad. Se basa en los conocimientos actuales sobre factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos.

En cuanto a la predicción basada en la presencia de factores de riesgo, observamos que entre los factores demográficos de riesgo se encuentran los extremos de la vida reproductiva en lo que respecta a la edad, la alta paridad, la baja clase socioeconómica y es más frecuente en varones que en mujeres. Pero los más importantes factores de riesgo son los obstétricos y médicos relacionados con el embarazo entre los que podemos destacar: el embarazo múltiple, la prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado, trombofilias, infecciones, la asfixia intraparto y la propia hemorragia cerebral.

Destacando algunos, comentamos en primer lugar la prematuridad. Y es que el riesgo se incrementa en las edades gestacionales extremas, en los llamados grandes inmaduros. Cuando el parto se produce en el límite de la viabilidad, entre la 23 y la 25 semanas la tasa de parálisis cerebral en los supervivientes es de alrededor del 25%. Ya a la semana 27-28 la tasa se reduce considerablemente hasta aproximadamente un 3% y ya a las 36 semanas el riesgo es del 5 por mil. El hecho de darse más en los menores de 1000-1500 g y de que la proporción de estos niños que sobreviven en la actualidad se esté incrementando hace que cada vez haya más casos en ese grupo. Lo que no ha quedado aún claro es porqué la prematuridad es un factor de riesgo para la parálisis cerebral. Parece obvio que el cerebro de estos niños sea más susceptible al daño neurológico pero la explicación última permanece

desconocida. En general un tercio de los casos de parálisis cerebral tienen lugar en recién nacidos pretérmino. En pretérminos la diplejía espástica es el cuadro más frecuente (140,141).

Respecto al crecimiento intrauterino retardado, debemos tener en cuenta que el estudio de la relación entre CIR, o en general, recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) y parálisis cerebral es complicado. Entre las causas del CIR se encuentran las infecciones perinatales, las anomalías cromosómicas y la insuficiencia placentaria que conduce finalmente a la hipoxia. Por tanto es difícil distinguir entre aquellos fenómenos relacionados con la causa del CIR y el estatus de CIR en sí mismo ya que las causas antes mencionadas se relacionan a su vez con un mayor riesgo de parálisis cerebral. En ese sentido se ha dicho que dentro de la población de fetos PEG sólo en aquellos en los que existe insuficiencia placentaria asociada (CIR) existe un riesgo aumentado de parálisis cerebral debido al componente hipóxico – asfíctico al que puedan estar sometidos. De hecho cuando se estudian cohortes definidas por peso no está claro si la presencia de un feto PEG y nacido pretérmino tiene más o menos riesgo de parálisis cerebral siendo la presencia de hipoxia el factor determinante.

En cuanto a la asfixia intraparto, realmente existen muchas limitaciones a la hora de establecer una relación entre la asfixia intraparto y la aparición de parálisis cerebral. Se dice que un evento intraparto sólo está presente en el 10% de los casos. Ni siquiera la presencia de la llamada encefalopatía hipóxico isquémica ocurre únicamente en aquellos casos con claras evidencias de un episodio hipóxico intraparto. La presencia de un índice de Apgar persistentemente muy bajo (menos de 3) a los 5 minutos es de todos los eventos intraparto uno de los que más se relaciona con la presencia de daño neurológico y parálisis cerebral pero otro tipo de puntuaciones Apgar o de eventos intraparto no tienen una relación tan clara.

Unos de los últimos estudios demostró que aunque el sufrimiento fetal fuera eliminado completamente se reduciría la tasa de parálisis cerebral tan solo un 16%. En otro estudio se analizó la influencia de un manejo de parto

totalmente óptimo sobre la tasa de parálisis cerebral llegándose a la conclusión que tan sólo un 10% de los casos podrían ser prevenibles. El grupo denominado International Cerebral Palsy Task Force evaluó las relaciones entre asfixia intraparto y parálisis cerebral llegando a concluir que se necesita la presencia de una serie de criterios para considerar que la parálisis cerebral puede ser debida a la presencia de un evento hipóxico agudo intraparto. Entre estos criterios, los esenciales serían los siguientes: Evidencia de acidosis metabólica en cordón umbilical fetal o muy precoz neonatal ($\text{pH} < 7.00$ y déficit de bases de 12 mmol/L), inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada o severa en recién nacidos de 34 semanas de gestación, y parálisis cerebral del tipo de cuadriplegia espástica o diskinéica (142–144).

Actualmente la patogénesis del daño cerebral se intenta explicar según dos modelos teóricos: la vía isquémica y la vía inflamatoria.

La vía isquémica, se basa en el papel desempeñado por la hipoxia-isquemia que resulta de una complicación perinatal, frecuente en prematuros, como determinante de una alteración del metabolismo cerebral y el consiguiente daño cerebral (145). Así, el bajo flujo sanguíneo cerebral se ha demostrado que es un factor de riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), que a su vez parece aumentar la probabilidad de leucomalacia periventricular (LPV). El método más usado para estimar el flujo sanguíneo cerebral en neonatos se basa en las medidas de las velocidades del flujo en las arterias intracraneales usando técnicas ecográficas convencionales Doppler. Sin embargo, esta técnica permite únicamente una estimación cualitativa y semicuantitativa del volumen de flujo sanguíneo cerebral que es un determinante para conocer la situación isquémica. Esto no es posible conocer con técnicas de Doppler convencional, ya que es imposible determinar el diámetro de los vasos intracraneales, parámetro necesario para calcular el volumen de flujo. Hasta ahora, la medida cuantitativa del flujo cerebral en prematuros se ha limitado a la técnica de aclaración de xenón 133 , la tomografía por emisión de positrones (PET) o al NIRS. En general estos métodos son técnicamente complejos, caros y consumidores de gran cantidad de tiempo a lo que se suma que generalmente no están disponibles para su

uso clínico. La técnica de aclaración del xenón-133 y la PET no están al alcance de todos aún e implican radiación ionizante, mientras que las medidas cuantitativas por NIRS se limitan al subgrupo de prematuros ventilados mecánicamente por razones metodológicas (146,147).

Recientemente se ha podido medir cuantitativamente el volumen de flujo sanguíneo cerebral por ecografía duplex color de las arterias cerebrales extracraneales en neonatos. Los valores obtenidos con este método corresponden a los valores de flujo sanguíneo cerebral neonatal determinados con otras técnicas más invasivas (148,149). La ASL (arterial spin labelling) es una técnica complementaria de la RMN que, utilizando como contraste endógeno natural los protones del agua cerebral, que se pueden 'marcar' con RMN, permite medir la perfusión cerebral, tanto en una determinada zona (regional) como global (cerebral blood flow,CBF). Recientemente se ha validado su utilización en neonatos y prematuros sanos (edad gestacional: 28-32 semanas) a la edad de término, y se ha demostrado que es una técnica viable para medir la perfusión en este grupo de edad (150). Otra técnica que potencialmente podría medir el flujo cerebral total sería la ecografía tridimensional (3-D). Esta técnica permite realizar cálculos volumétricos en la región de interés. Éstos pueden realizarse de diversos modos: midiendo 3 distancias, midiendo 1 distancia y 1 elipse, midiendo áreas consecutivas e integrándolas o mediante el uso de un método rotacional denominado VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided anaLysis). Este último método se basa en el uso de trazados de la región de interés sobre un plano mediante sucesivas rotaciones. Este sistema permite obtener una reconstrucción 3-D de la región de interés y estimar la vascularización de la región de interés mediante el uso de power-Doppler y su función denominada "histograma". Se han descrito los rangos normales de estos índices a lo largo del embarazo, la capacidad de estos índices vasculares 3-D para detectar redistribución vascular en fetos con retraso del crecimiento intrauterino y su aplicación a la hora de detectar las variaciones en la perfusión cerebral intraparto (151).

Tras describir la vía isquémica, como uno de los modelos teóricos involucrados en la patogénesis del daño cerebral, pasamos a describir la

segunda vía implicada en el desarrollo de la lesión cerebral, la vía inflamatoria. Según esta teoría patogénica tanto el daño cerebral como el parto prematuro pueden ser causados por la inflamación de las membranas fetales (en muchas ocasiones ocasionada por infección, pero en otras en ausencia de la misma) y por la respuesta inflamatoria secundaria de la madre y el feto (152). Las citoquinas son proteínas de señalamiento que se producen como parte de la respuesta inflamatoria asociada con la isquemia o la infección. En modelos experimentales animales de daño cerebral isquémico perinatal se ha observado un aumento en el cerebro de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y el TNF-alfa a las 0 y 24 horas tras la agresión. En el prematuro humano se han asociado elevadas concentraciones de citoquinas en sangre y en líquido amniótico con la existencia de leucomalacia periventricular diagnosticada ecográficamente y con un mal pronóstico neurológico. Incluso se ha demostrado que elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios incluyendo elevadas concentraciones de TNF, IL-1beta, IL-6 y IL-10 en sangre de cordón predicen lesiones cerebrales detectadas por RMN (153,154).

Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias en líquido amniótico, en sangre de cordón, fetales y en sangre postnatal en las primeras 12 horas se han correlacionado con daño hemodinámico, HIV, daño de la sustancia blanca y parálisis cerebral. También se ha informado previamente de la elevación de citoquinas proinflamatorias en sangre materna en casos de fetos con retraso del crecimiento intrauterino asociado a insuficiencia placentaria. Los niveles circulantes aumentados de IL-6 y IL-8 se asocian con una disminución en la TAM, siendo los niveles de IL-6 a las 6 horas de vida un buen predictor de la necesidad de dopamina para el tratamiento de la hipotensión arterial. La actividad proinflamatoria sistémica aumentada puede afectar a varios mecanismos que conducen al daño circulatorio. Las citoquinas proinflamatorias causan un aumento en la producción de óxido nítrico por sobreactivación de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible que resulta en una disminución del tono de la pared vascular. La sobrerregulación de las moléculas de adhesión con aumento de la adherencia de los leucocitos a la pared endotelial origina una liberación de proteasas y especies de oxígeno reactivas que pueden causar inactivación de las catecolaminas. La activación de todos estos mecanismos

conduce a un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación periférica con una disminución de la resistencia vascular (155–157).

Además, las citoquinas, como mediadores inflamatorios, se supone que toman parte directamente en el daño cerebral de los prematuros. Altos niveles de citoquinas proinflamatorias en sangre de cordón se han asociado con un riesgo aumentado de desarrollar parálisis cerebral. También se ha asociado a un mayor riesgo neurológico los niveles de IL-1, 6, 8 y el TNF-alfa en sangre fetal de recién nacidos a término. Sin embargo, esta asociación entre inflamación y daño cerebral no ha sido confirmada por otros autores (158).

La inflamación inducida en humanos resulta de rápidos cambios en los niveles de citoquinas circulantes con una vida media que varía entre las diferentes citoquinas. Los niveles de varias citoquinas proinflamatorias circulantes son más altas tras el nacimiento y posteriormente disminuyen en un pequeño grupo de prematuros que indican que los niveles de citoquinas en sangre neonatal pueden ser diferente de los niveles en sangre de cordón. Esto puede explicar la falta de asociación entre las citoquinas postnatales circulantes y el desarrollo de parálisis cerebral de algunos estudios.

Las citoquinas están presentes en el SNC no sólo como mediadores de la inflamación, sino como factores fisiológicos y tróficos esenciales en todas las etapas del desarrollo del sistema nervioso. Así, las citoquinas en prematuros podrían actuar, en el contexto de la inflamación, no sólo como mediadores del daño sino también alterando la regulación de la red de factores tróficos que conlleva un daño en el desarrollo del SNC (159–161). Los niveles circulantes de IFN gamma están aumentados en niños que desarrollan daño de la sustancia blanca. El hecho fundamental anatomopatológico del daño de la sustancia blanca es una alteración crónica de la mielinización, lo que sugiere la afectación del linaje celular de los oligodendrocitos. El daño de la sustancia blanca generalmente se desarrolla entre las 24 y 32 semanas de gestación, y durante este periodo la sustancia blanca parietal humana está poblada mayoritariamente por progenitores de los oligodendrocitos.

Varios estudios 'in vitro' han demostrado que el IFN gamma reduce la proliferación y viabilidad de células oligodendrogiales y sus progenitores, los preoligodendrocitos, parecen ser más sensibles que células más diferenciadas. Esto apoyaría los hallazgos de la implicación de elevados niveles de IFN gamma circulante en la patogénesis del daño de la sustancia blanca. Se postula que una inducción precoz de la inflamación que cause una activación preferencial de las citoquinas Th1 como el IFN gamma, el TNF alfa y la IL-2 conduce a una alteración de la viabilidad del oligodendrocito con un riesgo aumentado de desarrollar posteriormente un daño de la sustancia blanca. La inflamación seguida de un parto inmediato con un aumento postnatal precoz de IL-6 y IL-8 conduce a daño circulatorio y riesgo de HIV. Así, el momento y tipo de la inducción de la respuesta inflamatoria jugaría un papel fundamental en la morbilidad posterior.

Probablemente las vías isquémica e inflamatoria estén asociadas en la mayor parte de los casos. De hecho, la concentración de citoquinas aumenta tras un daño hipóxico, y a su vez, las citoquinas podrían causar tanto un aumento como una reducción del flujo sanguíneo en determinadas áreas cerebrales (152).

7. ANTECEDENTES DEL TEMA. LAS TABLAS DE NORMALIDAD EN NEUROSONOGRAFÍA

Conocemos, por tanto, que las malformaciones del sistema nervioso central son unas de las malformaciones congénitas más frecuentes. No obstante, a diferencia de las primeras, su pronóstico es generalmente más incierto, y la información que se puede ofrecer es más frecuentemente limitada.

Para la práctica clínica diaria, es muy importante disponer de tablas de valores de referencia sobre los parámetros neurosonográficos fetales, para poder dar un diagnóstico y pronóstico precisos, sobre todo en los casos límite. El uso de percentiles para determinar el tamaño y crecimiento de estructuras cerebrales está bien establecido tanto intraútero como para la vida postnatal. Normalmente, los percentiles están adecuados a las distintas edades gestacionales. Cabe destacar cómo algunos de los parámetros que se deben medir en el sistema nervioso central fetal no tienen una tendencia al crecimiento durante el desarrollo fetal acorde con la edad gestacional, manteniéndose sin sobrepasar las cifras consideradas dentro de la normalidad publicadas, habitualmente en poblaciones diferentes de la mediterránea. Extraemos de este hecho la necesidad de estudiar una muestra de estas características, además de la diferenciación por sexo, peso y edad gestacional, para observar si existen diferencias.

Este hecho puede constatarse trasladado, por ejemplo, a la fosa posterior. Aquí, la literatura refiere cómo las colecciones de fluidos incluyen un amplio espectro de diferentes entidades, que alcanzan desde variantes de la normalidad hasta anomalías severas (127). Estas podrían tener una imagen similar tanto anatómica como ecográfica, y ciertos errores diagnósticos con importante implicación en el consejo y manejo, que han sido ya descritos (162–164). Se observan, en la tabla publicada en 2007 por Sherer et al., los rangos de normalidad del diámetro transcerebelar en cortes axiales obtenidos mediante ecografía bidimensional, en población estadounidense (165). También se obtuvo la circunferencia de cada hemisferio cerebelar (CHC), así como el área hemisférica cerebelar (CHA). como se observa en las tablas.

I. Introducción

Gestational age (weeks)	Subjects (n)	Centiles for TCD (cm)			
		5 th	50 th (Median)	95 th	SD
14	7	1.32	1.40	1.48	0.05
15	17	1.39	1.48	1.57	0.05
16	29	1.47	1.57	1.67	0.06
17	29	1.56	1.67	1.78	0.07
18	21	1.66	1.78	1.91	0.08
19	21	1.77	1.91	2.04	0.08
20	87	1.89	2.04	2.19	0.09
21	63	2.02	2.18	2.34	0.10
22	34	2.16	2.33	2.50	0.10
23	19	2.30	2.49	2.67	0.11
24	23	2.46	2.65	2.84	0.12
25	19	2.61	2.82	3.02	0.12
26	16	2.77	2.99	3.21	0.13
27	14	2.94	3.17	3.40	0.14
28	17	3.11	3.35	3.59	0.15
29	12	3.29	3.54	3.79	0.15
30	20	3.46	3.73	3.99	0.16
31	17	3.64	3.91	4.19	0.17
32	20	3.82	4.10	4.39	0.17
33	22	4.00	4.30	4.59	0.18
34	40	4.18	4.49	4.79	0.19
35	27	4.35	4.67	4.99	0.19
36	32	4.53	4.86	5.19	0.20
37	7	4.70	5.05	5.39	0.21
38	21	4.87	5.23	5.58	0.22
39	10	5.04	5.41	5.77	0.22
40	6	5.20	5.58	5.96	0.23
41	1	5.36	5.75	6.14	0.24

Tabla 2. Tabla de percentiles del diámetro transcerebelar total según edad gestacional.

Gestational age (weeks)	Subjects (n)	Centiles for CHC (cm)				Gestational age (weeks)	Subjects (n)	Centiles for CHA (cm ²)			
		5 th	50 th (Median)	95 th	SD			5 th	50 th (Median)	95 th	SD
14	7	1.24	1.50	1.75	0.15	14	7	0.03	0.17	0.30	0.08
15	17	1.47	1.75	2.03	0.17	15	17	0.11	0.24	0.36	0.07
16	29	1.70	2.01	2.32	0.19	16	29	0.20	0.32	0.43	0.07
17	29	1.93	2.27	2.60	0.20	17	29	0.29	0.41	0.52	0.07
18	21	2.16	2.52	2.88	0.22	18	21	0.38	0.51	0.64	0.08
19	21	2.39	2.78	3.17	0.24	19	21	0.47	0.62	0.77	0.09
20	87	2.62	3.03	3.45	0.25	20	87	0.56	0.74	0.92	0.11
21	63	2.85	3.29	3.73	0.27	21	63	0.66	0.87	1.08	0.13
22	34	3.08	3.55	4.02	0.29	22	34	0.76	1.01	1.26	0.15
23	19	3.31	3.80	4.30	0.30	23	19	0.87	1.16	1.46	0.18
24	23	3.54	4.06	4.58	0.32	24	23	0.98	1.32	1.67	0.21
25	19	3.77	4.32	4.87	0.33	25	19	1.10	1.49	1.89	0.24
26	16	4.00	4.57	5.15	0.35	26	16	1.23	1.68	2.12	0.27
27	14	4.22	4.83	5.43	0.37	27	14	1.36	1.87	2.37	0.31
28	17	4.45	5.08	5.72	0.38	28	17	1.51	2.07	2.63	0.34
29	12	4.68	5.34	6.00	0.40	29	12	1.66	2.28	2.90	0.38
30	20	4.91	5.60	6.28	0.42	30	20	1.83	2.50	3.18	0.41
31	17	5.14	5.85	6.57	0.43	31	17	2.01	2.74	3.46	0.44
32	20	5.37	6.11	6.85	0.45	32	20	2.20	2.98	3.76	0.47
33	22	5.60	6.37	7.13	0.47	33	22	2.40	3.23	4.06	0.50
34	40	5.83	6.62	7.42	0.48	34	40	2.62	3.49	4.37	0.53
35	27	6.06	6.88	7.70	0.50	35	27	2.85	3.77	4.68	0.56
36	32	6.29	7.14	7.98	0.51	36	32	3.10	4.05	5.00	0.58
37	7	6.52	7.39	8.27	0.53	37	7	3.36	4.34	5.32	0.60
38	21	6.75	7.65	8.55	0.55	38	21	3.64	4.64	5.65	0.61
39	10	6.98	7.90	8.83	0.56	39	10	3.94	4.96	5.98	0.62
40	6	7.21	8.16	9.12	0.58	40	6	4.26	5.28	6.30	0.62
41	1	7.43	8.42	9.40	0.60	41	1	4.59	5.61	6.63	0.62

Tablas 3 y 4. Tablas de percentiles de la circunferencia del hemisferio cerebelar y del área hemisférica cerebelar según edad gestacional.

La altura del vermis del cerebelo se describe en el trabajo de Malinger et al., en 2001, a través de tablas diferenciadas por edad gestacional, para población israelí (70).

Gestational age (weeks)	Patients (n)	Sagittal AP (mm) ^a	Sagittal CC (mm) ^a	Circumference (mm) ^a	Surface area (cm ²) ^a
21–22	15	10.6±1.4	11.1±1.1	43.8±3.3	0.9±0.2
23–24	17	12.9±1.1	12.3±1.4	47.5±5.5	1.2±0.2
25–26	8	13.5±2.1	13.6±0.9	50.9±4.4	1.4±0.2
27–28	7	16.3±2.7	16.0±1.6	58.9±6.8	2.0±0.5
29–30	16	17.5±2.2	17.7±2.1	64.7±6.5	2.3±0.4
31–32	10	19.0±1.9	19.2±1.1	70.7±6.9	2.8±0.4
33–34	11	19.2±1.9	21.2±2.3	72.7±8.3	3.0±0.8
35–36	7	21.4±1.5	19.8±1.0	77.6±5.1	3.4±0.3
37–38	7	22.1±3.8	23.0±4.6	80.7±9.9	3.9±1.4
39–40	3	25.7±2.3	25.0±2.6	86.7±7.0	4.9±0.7

Tabla 5. Tabla de percentiles del vérmix cerebeloso según edad gestacional.

Otra ejemplificación puede encontrarse en los ventrículos. Respecto a los ventrículos laterales, cabe destacar la importancia de su estudio en la ecografía, ya que la ventriculomegalia es una de las anomalías más frecuentemente detectadas. Dicha ventriculomegalia está normalmente asociada a otras anomalías que deben ser identificadas. La evaluación del tamaño ventricular y su configuración es una de las partes más importantes de la ecografía rutinaria prenatal. (166) Así pues, Sondhi establece nomogramas y valores de referencia para ciertas dimensiones ventriculares intracraneales, contrastando los resultados en neonatos con aquellos obtenidos a lo largo de las diferentes edades gestacionales en población hindú. Se identifica el ancho del asta anterior del ventrículo lateral (61). Respecto al tercer y cuarto ventrículos, también existen numerosas publicaciones que definen los valores de normalidad mediante tablas que incluyen el ancho del tercer ventrículo establecido por Sari et al (60) y el ancho del cuarto ventrículo, determinado por Goldstein et al (62), así como los valores de estos dos últimos ventrículos expresados en gráficas con percentiles por parte de Sondhi et al (61).

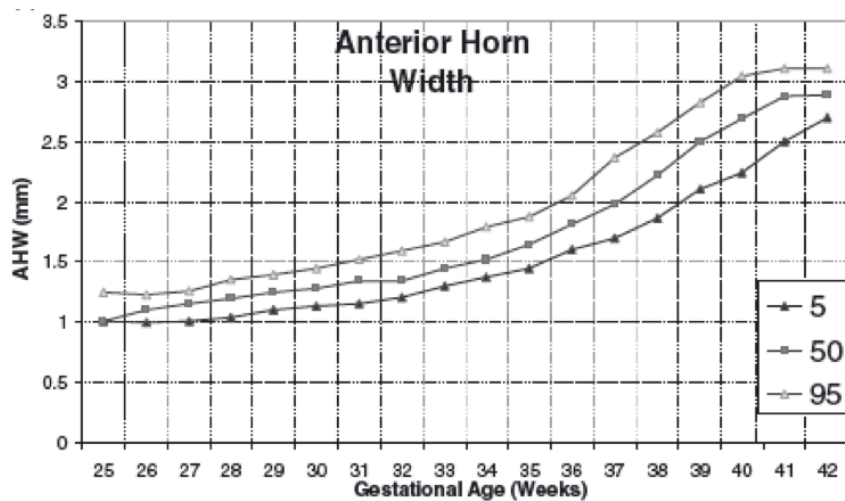


Fig 43. Gráfica con percentiles para el asta anterior de los ventrículos laterales según edad gestacional.

Gestation age	n	3rd mm	10th mm	50th mm	90th mm	97th mm
12	10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
13	11	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1
14	14	1.0	1.0	1.1	1.2	1.2
15	13	1.0	1.0	1.1	1.2	1.2
16	21	1.0	1.0	1.2	1.3	1.3
17	16	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4
18	28	1.2	1.2	1.3	1.4	1.5
19	30	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
20	17	1.2	1.2	1.4	1.5	1.6
21	19	1.3	1.3	1.4	1.6	1.6
22	16	1.3	1.3	1.5	1.6	1.7
23	23	1.3	1.3	1.5	1.7	1.7
24	15	1.3	1.3	1.5	1.6	1.7
25	18	1.4	1.4	1.5	1.8	1.9
26	20	1.4	1.4	1.5	1.8	2.0
27	21	1.5	1.5	1.7	1.9	2.0
28	20	1.4	1.5	1.6	2.0	2.1
29	17	1.6	1.6	1.8	2.2	2.3
30	15	1.7	1.7	1.9	2.2	2.3
31	32	1.8	1.8	2.0	2.4	2.5
32	9	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5
33	10	2.0	2.0	2.5	2.5	2.6
34	8	2.3	2.3	2.5	2.7	2.7
35	10	2.4	2.4	2.5	2.6	2.7
36	8	2.5	2.5	2.6	2.7	2.7
37	11	2.5	2.5	2.7	2.8	2.8
38	15	2.9	2.9	3.0	3.2	3.2
39	14	3.0	3.0	3.2	3.4	3.5
40	13	3.0	3.1	3.4	3.6	3.6

Tabla 6. Tabla de percentiles para el ancho del tercer ventrículo según edad gestacional.

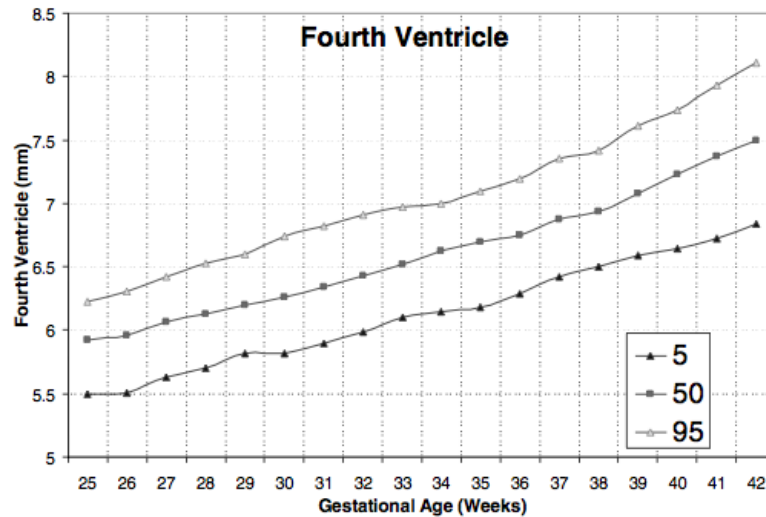


Fig 44. Gráfica con percentiles para el cuarto ventrículo según edad gestacional.

De la misma manera ocurre con el resto de estructuras del sistema nervioso central, cuyos valores de normalidad y percentiles se determinan a través de una gran extensión de publicaciones cuya finalidad es describir el procedimiento de cada medición y conocer los valores correctos para poder realizar una neurosonografía avanzada en los casos indicados e identificar patología a partir de estas mediciones. Todo el método de realización de las mediciones se definirá en el apartado V del presente trabajo.

II. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La medición de los parámetros de la anatomía cerebral fetal objeto de estudio puede realizarse a lo largo del embarazo con buena reproductibilidad, estableciéndose los rangos normales para cada edad gestacional y sus variaciones respecto a la misma.

Los parámetros de normalidad referentes al sistema nervioso central fetal que se evalúan en neurosonografía han sido establecidos en función de poblaciones diferentes a la española. Por tanto, se debería establecer parámetros ajustados a nuestra población, para poder aplicar estas mediciones al diagnóstico ecográfico vinculado a la población mediterránea, a través de la elaboración de tablas de normalidad.

Además, podrían existir diferencias en la anatomía cerebral fetal según sexo y edad gestacional, lo cual justifica el estudio en una población normal diferenciada por estos dos parámetros.

HIPÓTESIS

Existen indicios de que no siempre vayan a poder ser de utilidad en nuestra población los valores publicados para poblaciones diferentes a la española, y en ocasiones, sin mostrar diferenciación por sexo y edad gestacional. Los parámetros neurosonográficos podrían ser diferentes en población mediterránea. Además, el sexo y la edad gestacional podrían influir en cada uno de los parámetros cerebrales. Se pueden elaborar tablas neurosonográficas que alcancen resultados que vayan a poder ser aplicados a nuestras pacientes.

III. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar los parámetros de normalidad de la anatomía cerebral fetal a lo largo de toda la gestación en nuestra población, y elaborar tablas de referencia para el control y estudio neurosonográfico.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comprobar si a lo largo de la gestación existen diferencias según sexo en los valores obtenidos de determinados parámetros.
- Comprobar si a lo largo de la gestación existen diferencias según edad gestacional en los valores obtenidos de determinados parámetros.
- Establecer mediciones neurosonográficas tridimensionales para integrarlas en los parámetros ya conocidos en gestaciones normales.

IV. MATERIAL

1. TIPO DE ESTUDIO

Nos encontramos ante un estudio con un diseño descriptivo de carácter transversal, puesto que nuestras variables a estudio se toman únicamente en un momento de la gestación. Con todas las mediciones elaboraremos tablas de normalidad que pueden ser trasladadas a nuestra población. Una vez obtenidos estos resultados, pasaremos a comparar estos datos para buscar diferencias estadísticamente significativas. Dentro de este diseño, nos referimos a un estudio observacional, donde no manipulamos el estudio ni la distribución de los fetos, sino que nos limitamos a observar determinadas características fetales en determinadas edades gestacionales.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

2.1. CRITERIOS GENERALES

Las gestantes participantes en el estudio deben acogerse a los siguientes criterios generales de inclusión:

- Mujeres con un embarazo fisiológicamente normal a lo largo de toda la gestación, desde el punto de vista materno y fetal.
- Mujeres caucásicas del área mediterránea mayores de 18 años de edad al inicio del estudio.
- Aceptación de las condiciones del estudio mediante la firma del consentimiento informado.

2.2. CRITERIOS ESPECÍFICOS

Una vez conocido el cumplimiento de dichos criterios generales, deberán ser incluidas dentro de los siguientes criterios específicos para formar parte de nuestro estudio:

- Gestaciones únicas.
- Gestaciones cuyos controles ecográficos hayan sido efectuados en el Hospital de La Plana (Vila-real).
- Fetos que durante toda la gestación no presentaron ninguna alteración estructural.
- Fetos con peso fetal estimado adecuado para la edad gestacional y sexo, dentro de los percentiles 10 y 90 de peso para la población a estudio.
- Fetos con la circunferencia abdominal dentro de los percentiles 10 y 90 ajustados a la población a estudio para edad gestacional y sexo.
- Fetos con flujos sanguíneos umbilicales y en la arteria cerebral media normales.
- Recién nacidos normales, sin alguna alteración estructural.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Una vez conocidos los criterios de inclusión, se presentan los criterios de exclusión, cuyo cumplimiento supone la imposibilidad de la paciente para la pertenencia al estudio. Los dividimos, del mismo modo, en generales y específicos.

3.1. CRITERIOS GENERALES

- Grupo de mujeres con un embarazo asociado a patología a lo largo de toda la gestación.
 - Existencia de cualquier patología materna.
 - Existencia de cualquier patología fetal.
 - Fetos con retraso del crecimiento intrauterino.
 - Fetos con insuficiencia placentaria.
- Patología psiquiátrica o cognitiva materna que impida la comprensión y consentimiento del estudio.

3.2. CRITERIOS ESPECÍFICOS

Los criterios de exclusión específicos para las pacientes son:

- Gestaciones múltiples.
- Gestantes hipertensas.
- Gestante diabéticas.
- Gestantes con algún trastorno hematológico.
- Gestantes con alguna patología médica de base.
- Uso materno de fármacos u otros productos teratógenos durante la gestación.
- Fetos que durante toda la gestación presentaron alguna alteración estructural.
- Fetos con peso fetal estimado para la edad gestacional y sexo, menor del percentil 10 para la población a estudio.
- Fetos con circunferencia abdominal fetal menor del percentil 10 para edad

gestacional y sexo, según la población a estudio.

- Fetos con índice de pulsatilidad Doppler de la arteria umbilical o arteria cerebral media patológico para la edad gestacional.
- Recién nacidos con peso al nacer menor del percentil 10 para su edad y sexo.
- Recién nacidos con alguna alteración cromosómica.
- Recién nacidos con alguna alteración estructural.

4. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral del estudio, debemos considerar el objetivo principal, en el que se pretende evaluar los parámetros de normalidad de la anatomía cerebral fetal a lo largo de toda la gestación en nuestra población, y elaborar tablas de referencia para el control y estudio neurosonográfico. Así pues, nos basamos en una revisión bibliográfica, donde encontramos los datos preexistentes necesarios que se corresponden y se ajustan a la variabilidad de los parámetros que deseamos estimar, así como a la precisión con la que deseamos obtener la estimación y al nivel de confianza.

Por tanto, y dado que uno de los parámetros objetivo de nuestras mediciones es el ancho del asta anterior de los ventrículos laterales -fácilmente medible y con escasa variabilidad-, nos basamos en el estudio de Sondhi et al (61), en el que se realizó dicha medición a un total de 1483 casos durante toda la gestación, y donde escogemos los fetos a término. Trasladamos los resultados para la población ya estudiada a nuestra población española, para estimar la media de una variable de naturaleza continua como es el ancho del asta anterior de los ventrículos laterales, medida en una única muestra.

Así, para conseguir una precisión de 0,57mm en la estimación de la media del ancho del asta anterior de los ventrículos laterales mediante un intervalo de confianza al 95% bilateral (un valor alfa de 0,05), asumiendo que la desviación típica de la población es de 2,71mm, será necesario incluir 87 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 15% sería necesario reclutar 103 pacientes.

$$n = \frac{Z^2 * S^2}{d^2}$$

Fig 45. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral.

Para la fórmula arriba expresada, n se corresponde con el tamaño muestral, el coeficiente Z corresponde al valor del eje de las abscisas de la función normal estándar en dónde se acumula la probabilidad de $(1-\alpha)$, S se adecua con la varianza y d sería error de estimación obtenido, es decir, la precisión.

La potencia estadística para nuestra variable mantiene un nivel de significación y un tamaño del efecto fijos en los que, con el tamaño muestral obtenido, se alcanza la potencia suficiente para detectar diferencias, aún considerando que para el resto no puede confirmarse.

5. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y RECLUTAMIENTO

El estudio tendrá lugar en el Departamento de Salud número 3, en el que se incluirán gestantes que acuden al Hospital de la Plana de Vila-real (Castellón), durante dos años desde mayo 2013 hasta mayo del 2015, y que serán atendidas en cualquiera de las instalaciones del Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Todas estas gestantes se seleccionarán tras cumplir los criterios específicos de inclusión y exclusión de su grupo y que accedan a participar en el estudio tras ser informadas verbalmente y por escrito. Una vez aclaradas todas sus dudas, cada una de ellas firmará un consentimiento informado. Dicho consentimiento informado deberá ser aprobado por el Comité de Ética e Investigación clínica del Hospital de La Plana (ver *Anexo*), así como también debe ser aprobado todo el estudio que se trata en este proyecto de trabajo.

6. MÉTODO DE MUESTREO

El muestreo de nuestro estudio es intencional o de conveniencia, es decir, planteamos un esfuerzo deliberado de obtener una muestra representativa mediante la inclusión de un grupo supuestamente típico, como el de las gestaciones sin factores de riesgo y fisiológicamente normales. Seleccionamos directa e intencionadamente los individuos de la población. Utilizaremos los individuos a los que se tiene fácil acceso.

Se recogerán todas las mujeres controladas ecográficamente en nuestro hospital que cumplan los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión. Así pues, se incluirán en el estudio tratando de mantener iguales condiciones.

Debemos tener en cuenta que no se trata de una muestra probabilística, puesto que no todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser seleccionados. Buscamos la priorización de la aplicabilidad clínica, es decir, que nuestros resultados sean clínicamente significativos.

7. PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS

Todas las gestantes fueron seleccionadas en el Hospital de La Plana de Vila-real, centro que atiende a las poblaciones del Departamento de Salud de La Plana. Fueron reclutadas desde cualquiera de las consultas de seguimiento y control del embarazo que forman parte de este centro, hasta alcanzar el tamaño muestral mínimo predefinido en 103 pacientes, y sobrepasándolo hasta 140 pacientes.

A todas ellas se les realizó una anamnesis completa tomando los siguientes datos epidemiológicos:

- Edad materna
- Historia obstétrica
- Gestaciones previas
- Abortos previos
- Paridad
- Cesáreas previas
- Edad gestacional al estudio
- Forma de conseguir gestación actual (espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida).

8. SEGUIMIENTO

Todas ellas serán seguidas desde el momento en el que se seleccionen hasta después del parto, comprobando la evolución fisiológica del embarazo. Los controles a los que serán sometidas estas pacientes se basan en los principios clásicos de seguimiento obstétrico, para descartar la presencia de complicaciones del embarazo, siguiendo las recomendaciones de asistencia prenatal al embarazo normal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

A las 12 semanas se les realiza el cribado combinado de cromosopatías del primer trimestre, mediante la determinación de la translucencia nuchal ecográficamente, el análisis bioquímico y la edad materna. A las 20 semanas, se realiza la ecografía de diagnóstico prenatal para la detección de malformaciones fetales y a las 32 semanas, se realiza un nuevo control ecográfico para valoración del adecuado crecimiento fetal. Finalmente se realiza un control ecográfico semanal desde las 39 semanas, indicándose la fecha de ingreso para finalizar la gestación, si antes no se produce el parto.

Posteriormente, se recogen los datos perinatológicos, utilizando el registro de identificación de recién nacidos y consultando las historias clínicas de las pacientes y de los recién nacidos. Se estudiarán todos los fetos y los recién nacidos y también se comprobará que en ninguno de ellos existe ninguna alteración, cumpliendo todos los criterios anteriormente descritos.

Se representa en el siguiente esquema la evolución del estudio.

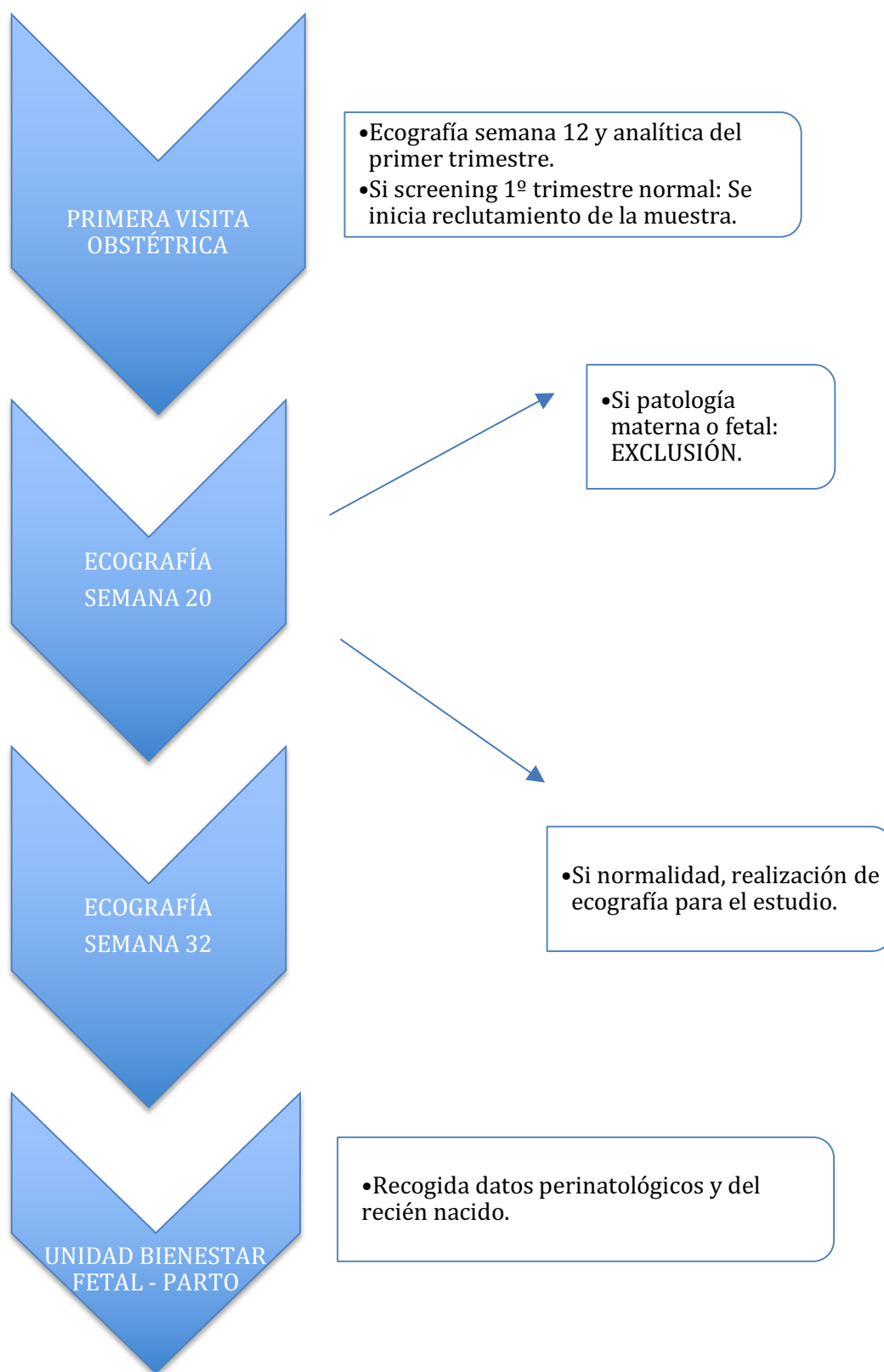


Fig 46 y 47. Esquemas de reclutamiento y de seguimiento.

9. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS

En cuanto a los datos epidemiológicos de interés recogidos sobre las gestantes, nos encontramos ante:

- Edad materna
- Gestaciones previas
- Tasa de nuliparidad
- Antecedente de abortos previos
- Forma de conseguir la gestación actual (espontánea o mediante técnica de reproducción asistida).
- Complicaciones durante la gestación

9.1. EDAD MATERNA

La edad materna de todas las pacientes incluídas en el estudio es de $31,66 \pm 4,53$ años. El valor mínimo se encuentra en 18 años, mientras que el valor máximo corresponde a 41 años.

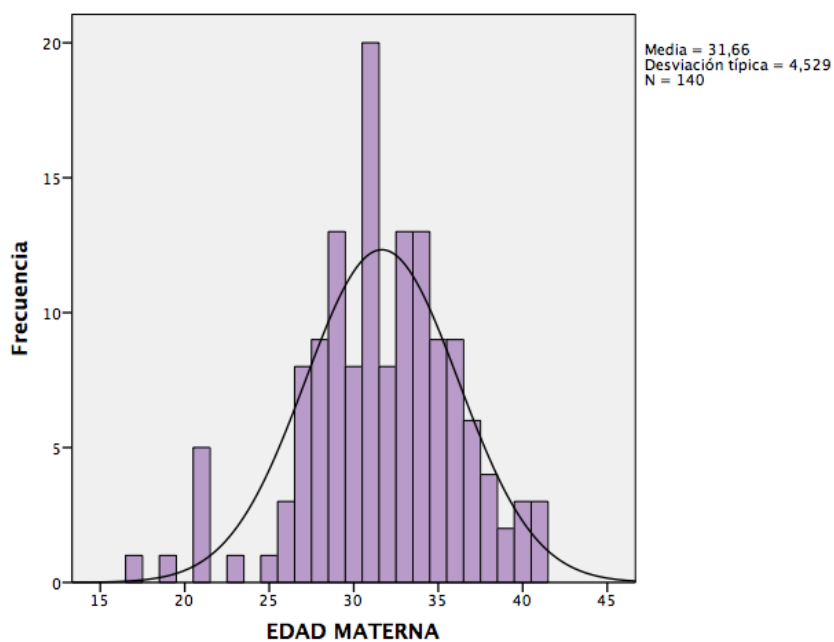


Fig 48. Histograma de la variable edad materna en la población estudiada.

9.2. NÚMERO DE GESTACIONES PREVIAS Y NULIPARIDAD

Para el 48,6% de las pacientes incluidas en la muestra, se trata de la primera gestación. Las pacientes que ya han tenido al menos una gestación previa suponen el 51,4% del total de la muestra.

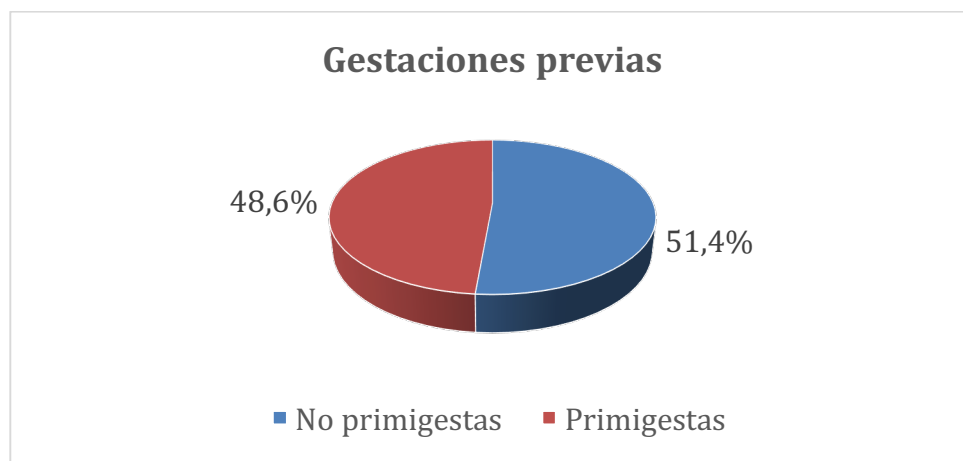


Fig 49. Gráfico de sectores con el número de gestaciones previas de la muestra objeto de nuestro estudio.

Respecto a la tasa de nuliparidad en nuestra muestra, nos encontramos ante el 62,1% de nulíparas. El 37,9% restante corresponde a las pacientes que han tenido al menos un parto previo, ya sea vía vaginal o mediante cesárea.

9.3. ANTECEDENTE DE ABORTO, EMBARAZO ECTÓPICO O MOLA HIDATIFORME

En la muestra estudiada nos encontramos ante 21 pacientes (15% de los casos) con el antecedente personal de al menos un aborto de primer trimestre. El 85% restante no presenta ningún aborto. Por lo que respecta a embarazos ectópicos o molas hidatidiforme, ninguna paciente tiene ningún caso de ninguna de estas dos patologías.

9.4. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La totalidad de las pacientes incluídas en nuestro estudio ha llevado a cabo sus gestaciones sin precisar ninguna técnica de reproducción asistida.

9.5. COMPLICACIONES DURANTE LA GESTACIÓN

Después del seguimiento de todas las gestaciones de nuestro estudio, no se constatan complicaciones de interés en ninguna ellas.

10. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS FETALES Y NEONATALES

Respecto a los datos epidemiológicos de interés obtenidos sobre los fetos y su posterior seguimiento neonatal, nos encontramos ante:

- Edad gestacional (en el momento del estudio).
- Sexo fetal.
- Situación fetal.
- Presentación fetal.
- Dorso fetal.
- Localización de la placenta.
- Parámetros de la biometría fetal obtenidos ecográficamente:
 - Diámetro biparietal óseo (DBP)
 - Circunferencia cefálica (CC)
 - Circunferencia abdominal (AC)
 - Longitud del fémur (LF)
 - Peso fetal estimado (PFE)
- Patología neonatal.

10.1. EDAD GESTACIONAL

Se representan las edades gestacionales (EG) de las gestantes sometidas a seguimiento, en el momento de la exploración neurosonográfica.

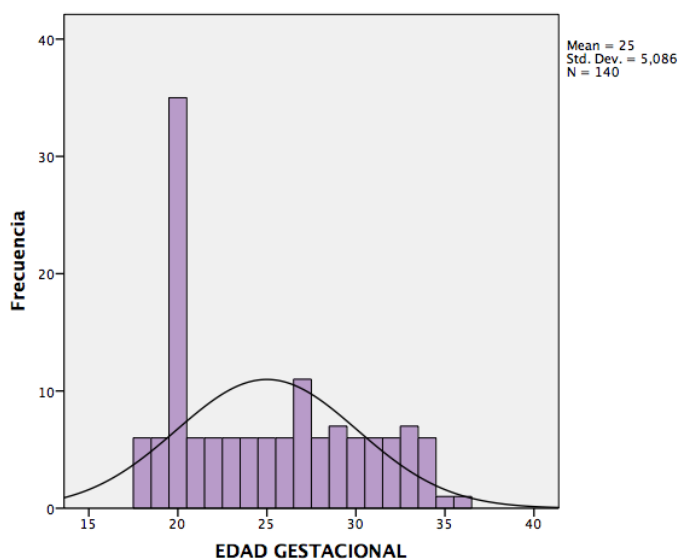


Fig 50. Histograma de la variable edad gestacional en la muestra estudiada.

10.2. SEXO FETAL

El total de la muestra está constituido por 67 fetos de sexo masculino (un 47,9% de la muestra estudiada) y por 73 fetos de sexo femenino (52,1%).

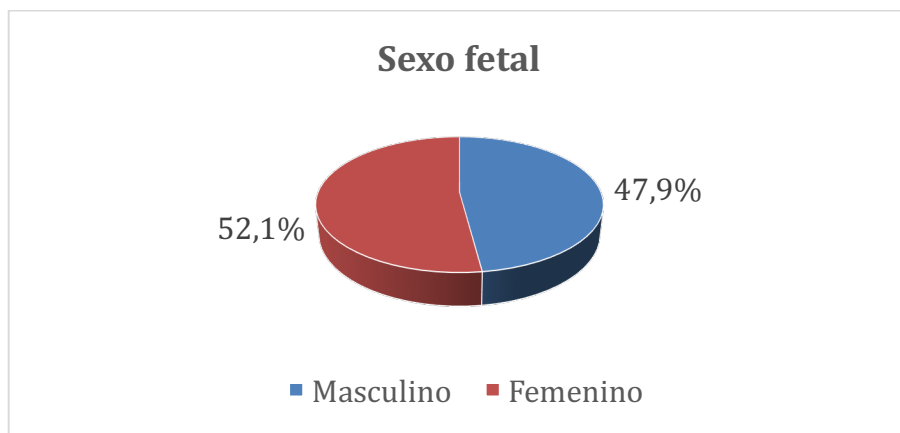


Fig 51. Gráfico de sectores representando el sexo fetal.

10.3. SITUACIÓN FETAL

En cuanto a la situación de los fetos estudiados, el 95,7% se han mostrado a la exploración ecográfica en situación longitudinal, mientras que el 4,3% restante ha permanecido en situación transversa.

10.4. PRESENTACIÓN FETAL

La presentación fetal en la ecografía para los fetos es la siguiente: en el 64,9% de los casos, la presentación es cefálica, y en el 35,1% es podálica.

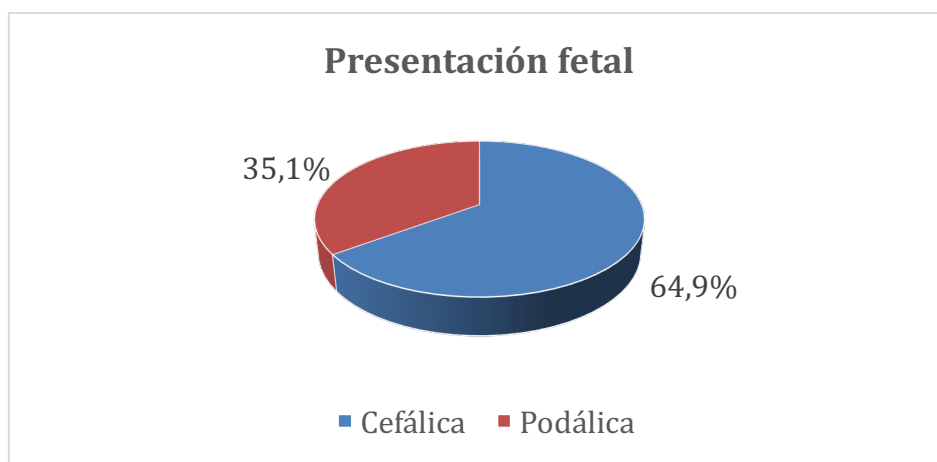


Fig 52. Gráfico de sectores que muestra la presentación fetal.

10.5. DORSO FETAL

El dorso fetal se identifica a la izquierda en el 50,7% de los casos. El 36,4% lo presenta a la derecha. El 7,9% tiene el dorso posterior y en el 5% se localiza el dorso anterior.

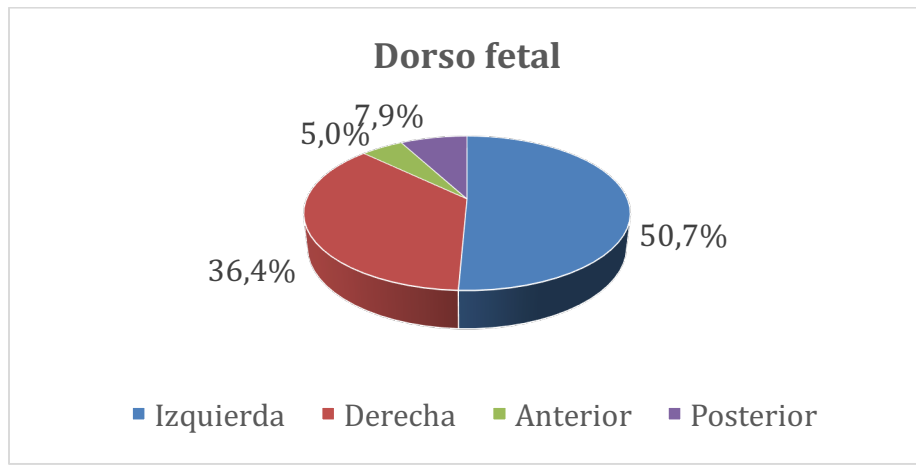


Fig 53. Gráfico de sectores que muestra el dorso fetal.

10.6. LOCALIZACIÓN DE LA PLACENTA

La placenta se identifica en la cara anterior en el 44,3% de la muestra estudiada, en la cara posterior en el 44,3%, en el fondo en el 5,7%, en la cara lateral en el 5,7% de las gestaciones objeto de estudio.

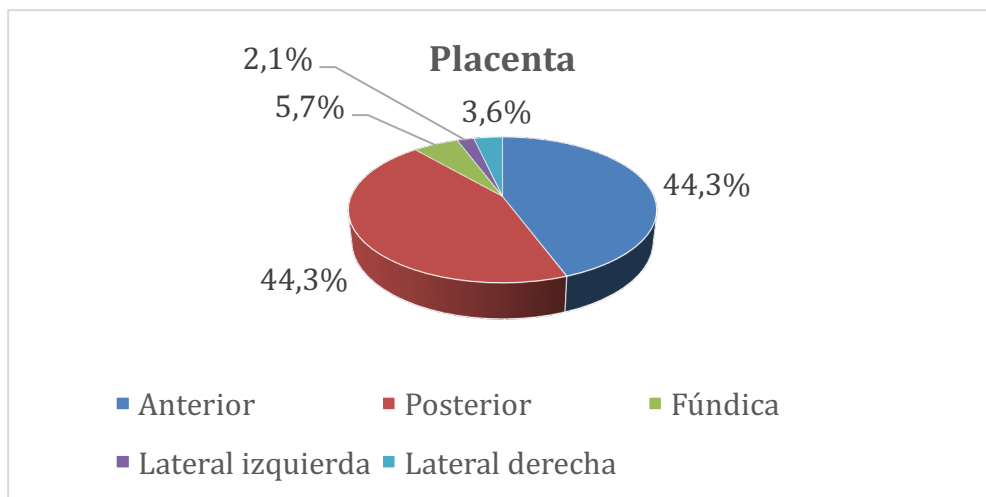


Fig 54. Gráfico de sectores representando la localización de la placenta.

10.7. PATOLOGÍA NEONATAL

Una vez comprobada la evolución del embarazo de todas las gestantes participantes en el estudio, se comprueba que en todas ellas ha seguido un curso fisiológico. En la totalidad de los casos se han seguido los controles habituales, basados en las recomendaciones ya reflejadas con anterioridad, es decir, aquellas estipuladas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en lo que a asistencia prenatal del embarazo normal se refiere.

Se comprueba, así mismo, que todos los neonatos incluidos en el estudio desde la ecografía fetal no presentan ninguna patología de interés ni alteración relevante del sistema nervioso central, a partir de los datos reflejados en la historia clínica hospitalaria y en la historia clínica de Atención Primaria (mediante soportes informáticos y sus correspondientes softwares).

V. MÉTODO

1. EL EQUIPO ECOGRÁFICO

Para la realización de las ecografías, empleamos el ecógrafo de alta resolución Voluson E6 de General Electrics, equipado con sonda volumétrica.

Este ecógrafo está perfectamente equipado para poder realizar la ecografía obstétrica en dos dimensiones de alta resolución, debido a que el modo 2D aporta unas determinadas funciones que permiten ajustar la imagen hasta conseguir una calidad óptima de forma automática.

La función principal del equipo elegido para la captación y el análisis de las variables objeto de estudio en nuestra pacientes es la capacidad de adquirir y construir imágenes volumétricas en tiempo real con transductores 4D. Además, con la tecnología avanzada en 3D se podrá reconstruir volúmenes a partir de secuencias de cine, y manipular determinados datos para ver proyecciones sagitales, transversales y coronales, así como planos oblicuos, viendo relaciones anatómicas difícilmente analizables con otros equipos.

La imagen de alta resolución se consigue gracias al ajuste de la ganancia, la profundidad, el ángulo, el foco, la frecuencia, la optimización de los armónicos (HI) y específicamente por el “CrossBeam Compound Resolution Imaging” (XBeam CRI) y el “Speckle Reduction Imaging” (SRI). El “XBeam CRI” transmite los pulsos de frecuencia no sólo de forma perpendicular a la ventana acústica, sino también en dirección oblicua, con lo que se consigue realzar la resolución de contraste y mejorar la diferenciación de los tejidos y de sus bordes. Este modo especial 2D “XBeam CRI” también es aplicable al modo de 3 dimensiones (3D). Por otro lado, el SRI es un filtro para reducir el punto en la imagen ecográfica. Esta función se puede utilizar cuando el punto de la imagen interfiere con el detalle que se está estudiando.

Otra de las funciones que el ecógrafo aporta con muy buena calidad es el modo Doppler. Este modo tiene diferentes opciones: Doppler pulsado, Doppler continuo, Doppler color, ‘power Doppler’ y ‘Tissue- Doppler’. Estas opciones se pueden ajustar y corregir, desde el panel de control para conseguir un buen

estudio Doppler.

Respecto a la posibilidad de captación de imagen volumétrica, encontramos diferentes herramientas. La primera de ellas, y la más utilizada para este trabajo, es el VOCAL II (Virtual Organ Computer Aided anaLysis), que calcula volúmenes automáticamente realizando un trazado de la región de interés para evaluar estructuras irregulares, en nuestro caso para calcular los volúmenes de las estructuras neuroanatómicas de nuestro interés, permitiendo calcular el volumen total de una estructura determinada en un momento determinado. También encontramos el VCI-Static (la Imagen de contraste del volumen), que ofrece una resolución de contraste óptima en el modo B así como la supresión de la granularidad en cada uno de los tres planos de corte, facilitando la evaluación de órganos sólidos y estructuras quísticas. En la adquisición de imágenes VCI o de “corte grueso” se usa la capacidad de Volume Ultrasound para el suministro de información de cortes adyacentes en un volumen. Se puede seleccionar un grosor de corte desde 2 mm a 15 mm y visualizar la imagen 2D y de corte grueso simultáneamente y en tiempo real. VCI puede usarse tanto en el plano de exploración adquirido (VCI-A) como en el coronal (VCI-C).

Con TUI tiene lugar la adquisición de imágenes tomográficas por ultrasonidos, ya que facilita el análisis y la documentación de los estudios dinámicos ofreciendo una vista simultánea de múltiples cortes de un conjunto de datos volumétricos. Se debe seleccionar el grosor de corte y puede combinarse con diferentes características de optimización 2D y de representación 3D para realizar una evaluación conjunta del volumen completo.

Por tanto, la función principal del equipo elegido para el análisis de nuestras pacientes, es la capacidad de realizar el estudio en modo tres dimensiones y la aportación del VOCAL. Este ecógrafo nos permite adquirir y construir imágenes volumétricas en tiempo real con más de 40 volúmenes por segundo. La herramienta VOCAL, está integrada en el sistema Voluson E6 y fue utilizada para calcular los volúmenes intracraneal y el volumen cerebelar. También se puede realizar la medida de los índices Power Doppler 3-D. Este software aplicado es una combinación entre la tecnología tridimensional y el

angio-Doppler y permite calcular el volumen total de un área determinada en un momento determinado.

En nuestro caso, el examen básico se realiza generalmente en modo bidimensional con escala de grises. Los armónicos pueden mejorar la visualización de detalles sobre todo en pacientes en las que se dificulta el estudio. En estudios neurosonográficos en 2D, el Doppler Color y el Power Doppler pueden utilizarse principalmente para identificar vasos cerebrales. El ajuste adecuado del PRF (las principales arterias cerebrales tienen velocidades en el rango de 20-40 cm/s durante la vida intrauterina) y una señal persistente, mejora la visualización de pequeños vasos.



Fig 55. Equipo ecográfico de alta resolución Voluson E6.

Por otra parte, acompañando al ecógrafo necesitamos la presencia de una sonda ecográfica. En nuestro caso utilizamos una sonda específica volumétrica RAB4-8-D para la vía abdominal y una sonda transductor RIC5 9W RS para la vía vaginal, las cuales poseen unos cristales que automáticamente rotan a través del sector de insonación con un ángulo de 90°. La velocidad y ángulo de barrido pueden ser ajustados por el examinador para conseguir la mayor resolución de imagen.

Los transductores de alta frecuencia incrementan la resolución espacial pero disminuyen la penetración del haz de sonido. La mejor elección del transductor óptimo y la frecuencia de operación es influenciada frecuentemente por varios factores incluyendo la madre, posición fetal y el abordaje. La mayoría de los exámenes básicos son satisfactoriamente realizados utilizando transductores abdominales con frecuencias de 3-5 MHz. La neurosonografía fetal frecuentemente requiere exámenes transvaginales que se realizan satisfactoriamente con transductores con frecuencias entre 5-10 MHz, como es el caso del transductor utilizado para este trabajo, ya que trabaja con frecuencias entre 5-9 MHz.

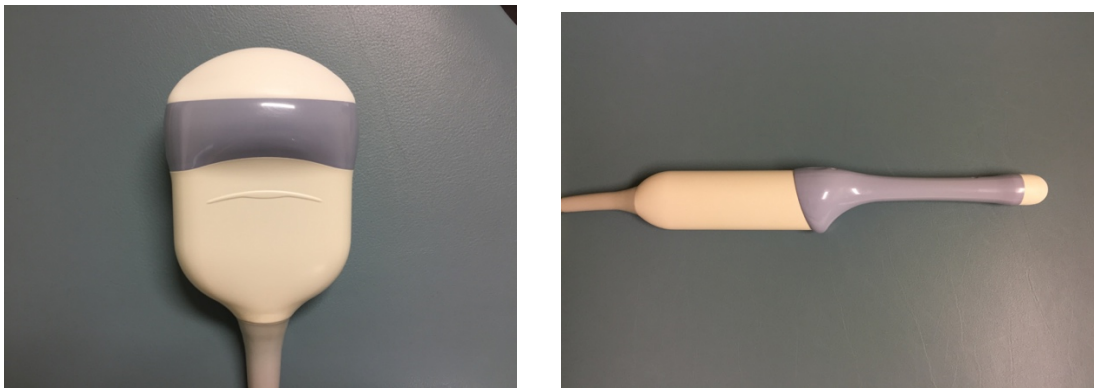


Fig 56. Sonda específica volumétrica RAB4-8-D para la vía abdominal (izquierda) y sonda transductor RIC5 para la vía vaginal (derecha).

2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO

Las variables objeto de estudio serán distribuidas en los grupos de variables básicas y variables neurosonográficas.

Además de las ya comentadas, entre las variables básicas se incluyen:

- Edad gestacional (variable independiente)
- Diámetro biparietal óseo
- Circunferencia cefálica
- Circunferencia abdominal
- Longitud del fémur
- Peso fetal estimado

Las variables dependientes neurosonográficas serán aquellas que vamos a obtener basándonos en la neurosonografía básica y avanzada que se realizará a cada paciente. Entre estas últimas, encontramos en primer lugar las obtenidas mediante neurosonografía bidimensional:

- Diámetro occipitofrontal óseo
- Diámetro transverso del cávum del septum pellucidum
- Astas posteriores de los ventrículos laterales
- Astas anteriores de los ventrículos laterales
- Glomus del plexo coroideo
- Presencia del tálamo
- Presencia del giro hipocampal
- Ancho del tercer ventrículo
- Diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo
- Ancho del cuarto ventrículo
- Diámetro transverso del cerebelo
- Circunferencia hemisférica cerebelar
- Área hemisférica cerebelar
- Diámetro antero-posterior de la cisterna magna
- Presencia del vermis
- Altura del vérmix
- Diámetro anteroposterior del vérmix

- Circunferencia del vérmix
- Área del vermix
- Distancia cráneo-cortical del espacio subaracnoideo
- Distancia seno-cortical del espacio subaracnoideo
- Longitud del cuerpo calloso
- Anchura del cuerpo calloso
- Grosor del cuerpo calloso
- Diámetro anteroposterior de la protuberancia
- Cisura de Silvio
- Ínsula
- Cisura parieto-occipital

También incluiremos en este segundo conjunto de variables aquellas obtenidas mediante neurosonografía tridimensional:

- Volumen intracraneal
- Volumen cerebelar

Añadiremos finalmente las variables relacionadas con los parámetros vasculares cerebrales de interés:

- Índice de resistencia de la arteria cerebral media (ACM)
- Índice de pulsatilidad de la ACM
- Velocidad pico sistólica de la ACM

3. TÉCNICA DE MEDICIÓN DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS DE LA BIOMETRÍA FETAL

En cada caso, se realizará una exploración ecográfica fetal básica que incluirá la medición de los parámetros biométricos fetales según las recomendaciones establecidas (167), previa a las adquisiciones específicas de las variables neurosonográficas. Estos son: diámetro biparietal, perímetro cefálico, circunferencia abdominal y longitud femoral.

Para iniciar la exploración y medición de dichos parámetros biométricos ecográficos fetales, en todos los grupos de gestantes, las pacientes serán exploradas en posición semitumbada, en decúbito supino, en una camilla situada en el lado derecho del operador. Se iniciará el estudio ecográfico, realizando dicha ecografía obstétrica básica según las recomendaciones de la Sección de Ecografía de la SEGO y de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (168).

En esta ecografía, primero se corroborará la actividad cardíaca, posteriormente se visualiza la presentación y estática fetal, y se determinará la cantidad de líquido amniótico. A continuación se realizará una biometría fetal.



Fig 57. Corte transversal para comprobar el dorso fetal.

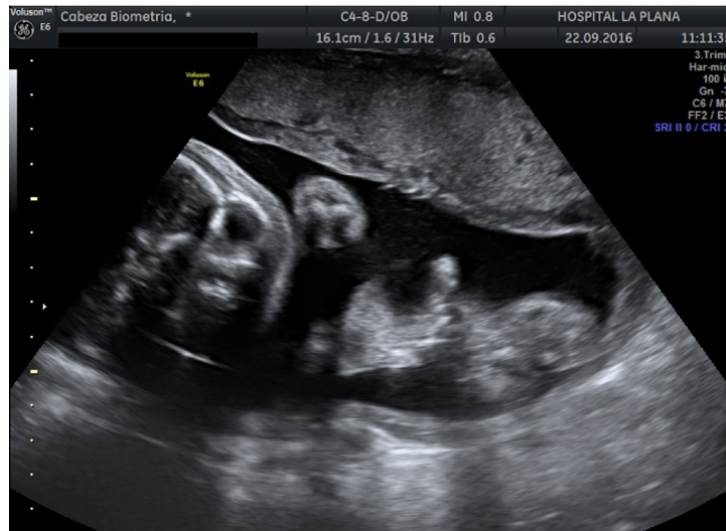


Fig 58. Cantidad de líquido amniótico normal.

La biometría fetal consiste, como se ha descrito anteriormente, en medir el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal, y la longitud de la diáfisis femoral. Para la realización de estas medidas, cuando se adquiere el plano que se describe posteriormente, se utilizará la función zoom con la finalidad de ampliar la zona y poder realizar la medición con mayor precisión.

El diámetro biparietal se valora en un plano transversal y completamente simétrico del polo cefálico fetal, a nivel transtalámico, e incluye: la línea media en sentido fronto-occipital visualizándose la fisura interhemisférica, el cavum del septum pellicidum y la línea gruesa que corresponde a las paredes del tercer ventrículo. A ambos lados se encuentra la porción anterior de los cuernos frontales de los ventrículos laterales, los tálamos y pedúnculos cerebrales. Para la medición correcta de este diámetro se coloca el primer calibrador, externamente a la tabla ósea del parietal anterior (el más próximo a la sonda ecográfica) y el segundo calibrador, internamente a la tabla ósea del parietal posterior (el más distal).

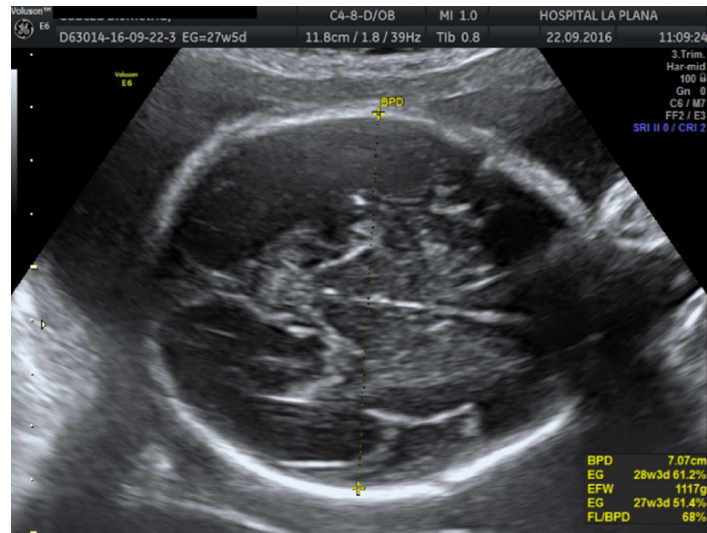


Fig 59. Medición del diámetro biparietal.

Una vez se consigue el plano ecográfico para la medición del diámetro biparietal, también se mide la circunferencia cefálica, siguiendo el contorno óseo externo del cráneo fetal. Es decir, se determina en función de la calota fetal, no del cuero cabelludo.

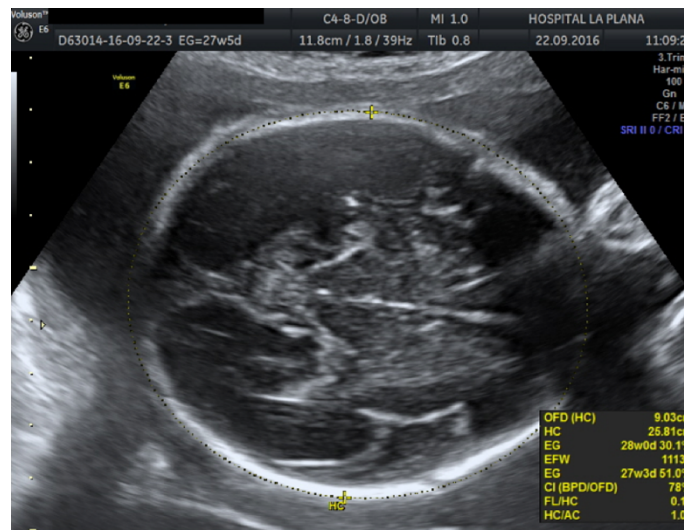


Fig 60. Medición de la circunferencia cefálica.

En la medición de la circunferencia abdominal se representa un plano ecográfico perpendicular al eje mayor del feto. En este plano transversal, se incluye la vena umbilical en el punto donde se origina el ductus venoso, antes de formarse el proceso portal, ya que en este punto -porción más craneal y dorsal de la vena umbilical- el diámetro hepático, y por tanto el abdominal, son

máximos. También se incluye en este corte el estómago fetal. Las costillas deben visualizarse simétricas y en toda su longitud. La medición se realiza por fuera e intentando evitar los movimientos respiratorios.

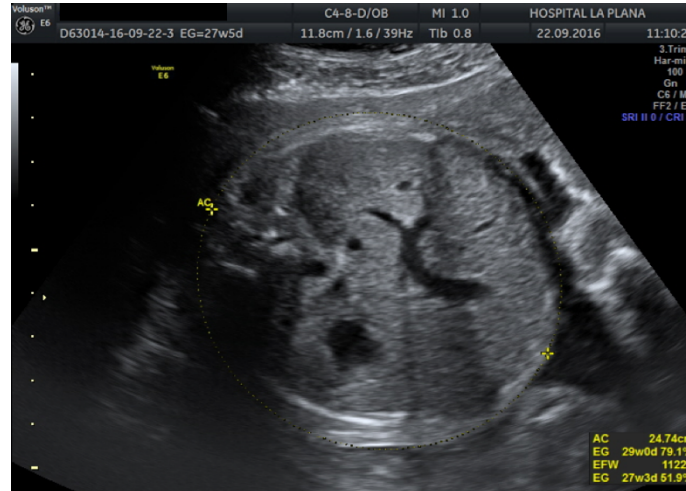


Fig 61. Medición de la circunferencia abdominal.

El último parámetro que se valora en la biometría fetal es la longitud femoral. Para su medición se coloca la sonda paralela al fémur, para obtener su eje longitudinal, y los calibradores van desde el trocánter mayor a los cóndilos femorales, sin incluirse el reflejo del cartílago epifisario distal, es decir, que incluye toda la diáfisis femoral osificada. Siempre se valora el fémur más próximo al transductor, ya que la sombra acústica puede disminuir, creando un artefacto, la longitud del otro fémur (169,170).

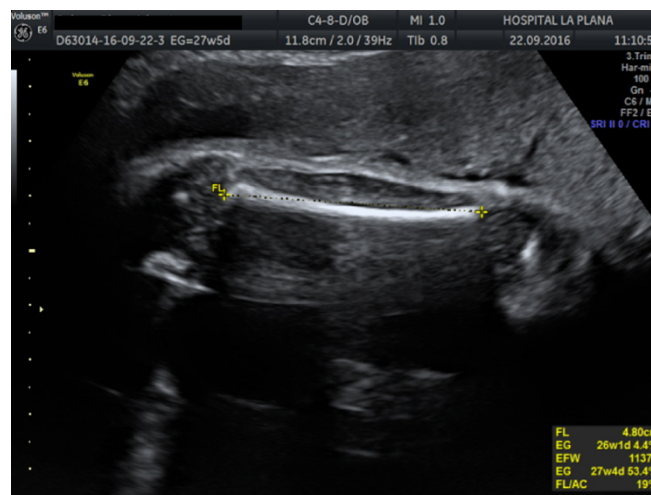


Fig 62. Medición de la longitud femoral fetal.

A continuación, buscaremos el sexo fetal para poder clasificar cada caso según el sexo. A partir de aquí, con todas las mediciones pertinentes ya realizadas, estimaremos un peso total del feto, según tablas de normalidad basadas en población española (171).

Al finalizar la biometría fetal, en el estudio básico ecográfico se observarán los movimientos fetales si no se han identificado durante la exploración. Finalmente, en todos los casos se valorará la placenta, localizando su ubicación y comprobando su correcta inserción.



Fig 63. Placenta anterior en gestación de 27 semanas.

4. TÉCNICA DE MEDICIÓN DE PARÁMETROS NEUROSONOGRÁFICOS BIDIMENSIONALES

A continuación, se identifica de nuevo la cabeza fetal. De este modo se puede comenzar con las proyecciones y la metodología descritas en el capítulo de la introducción, para así conseguir la realización de todo el examen neurosonográfico objeto de estudio.

Cuando el feto está en presentación cefálica se utiliza un abordaje transvaginal. En fetos en podálica en los que no se consigue modificar la presentación, se utiliza un abordaje transabdominal.

4.1. CORTES AXIALES

4.1.1. EL PLANO TRANSVENTRICULAR

En este plano se identifican las porciones anterior y posterior de los ventrículos laterales. Se determina el atrium, con la presencia del glomus del plexo coroideo, el cual es hiperecogénico, mientras que el asta occipital está llena de líquido.

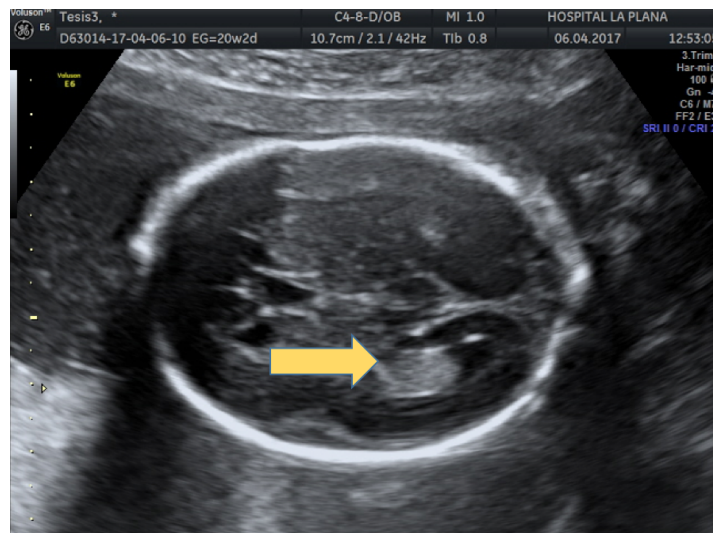


Fig 64. Glomus del plexo coroideo.

La medición del **atrium en el asta posterior** de los ventrículos laterales se obtiene a nivel del glomus del plexo coroideo, perpendicular a la cavidad ventricular, posicionando los calipers dentro de los ecos generados por las

paredes laterales (43,48).

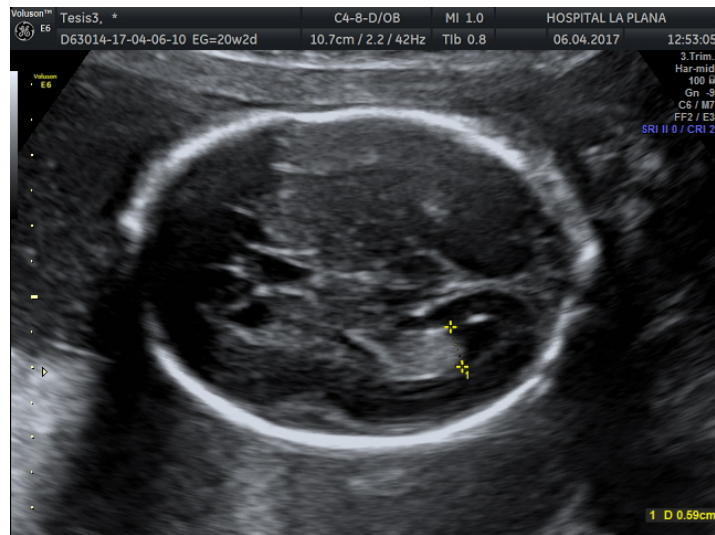


Fig 65. Medición del atrium del asta posterior del ventrículo lateral.

4.1.2. EL PLANO TRANSCEREBELOSO

Este plano se obtiene un poco más abajo del plano transventricular y con una pequeña angulación posterior del transductor.

Se evaluará el cerebelo a partir del **diámetro transverso cerebeloso**, midiéndose delimitando por fuera del borde de cada hemisferio con la opción de calíper fijado desde la zona más lateral de un hemisferio a la zona más lateral del otro hemisferio. Se determinará también la presencia del vérmix cerebeloso.

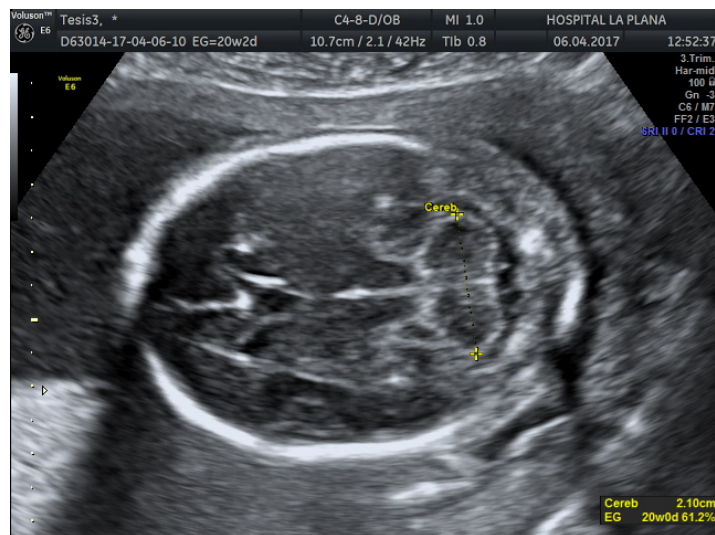


Fig 66. Medición del diámetro transverso del cerebelo.

Respecto al **área y la circunferencia de los hemisferios cerebelosos**, se medirán delimitando por fuera del borde de cada hemisferio con la opción de elipse.

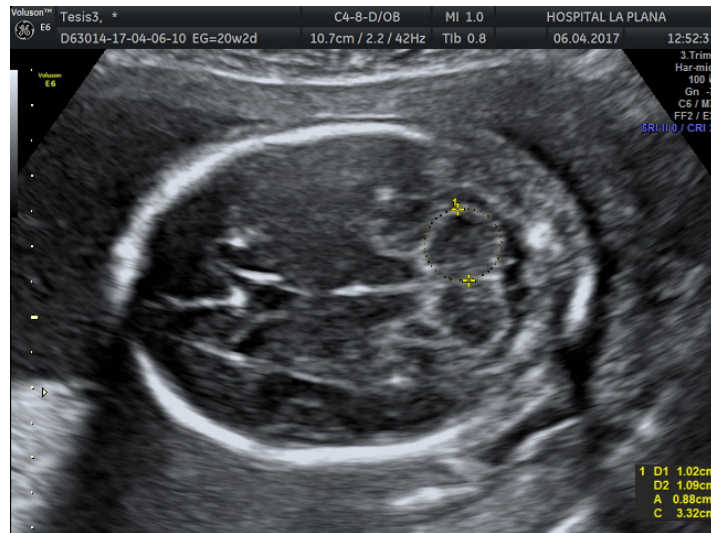


Fig 67. Medición del área y circunferencia del hemisferio cerebeloso.

El diámetro anteroposterior de **la cisterna magna** se mide entre el vermis cerebeloso y la pared interna del hueso occipital (56).

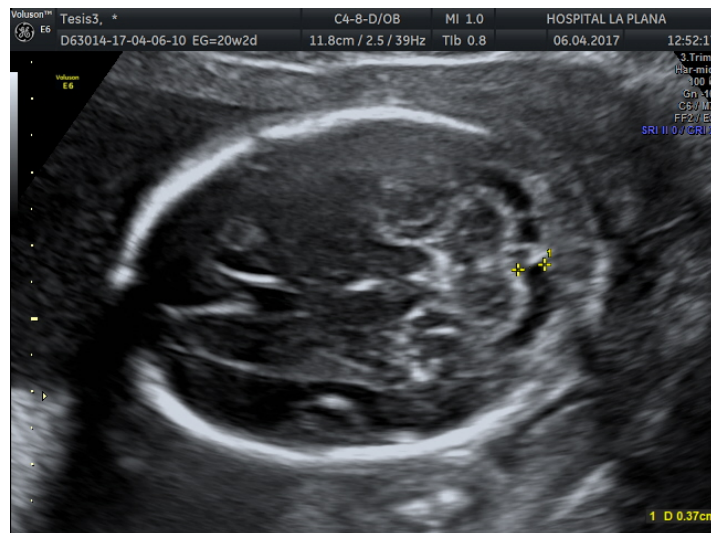


Fig 68. Medición del diámetro anteroposterior de la cisterna magna.

También en este plano se incluye el **diámetro transverso del cávum del septum pellucidum (CSP)**, y se obtiene colocando el calíper en cada uno de los bordes internos de las líneas paralelas que aparecen interrumpiendo el eco medio.

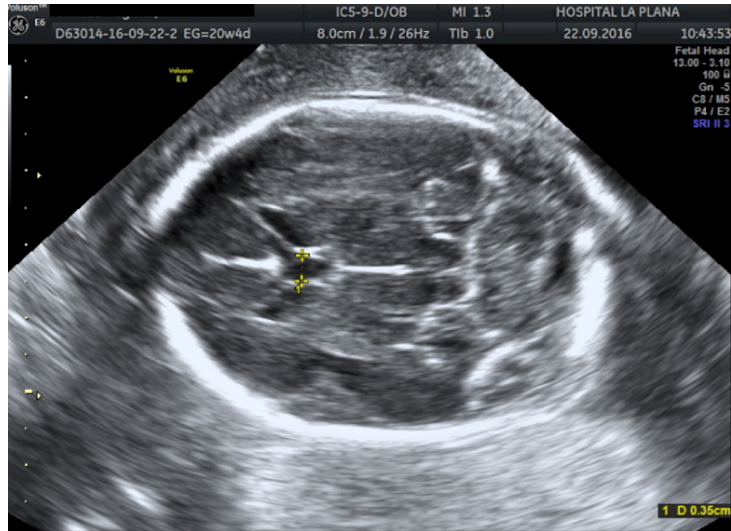


Fig 69. Medición del diámetro transverso del CSP.

El **cuarto ventrículo** se mide a partir de su diámetro anteroposterior y su ancho de lateral a lateral, emplazando el calíper en los bordes internos (61)(62).

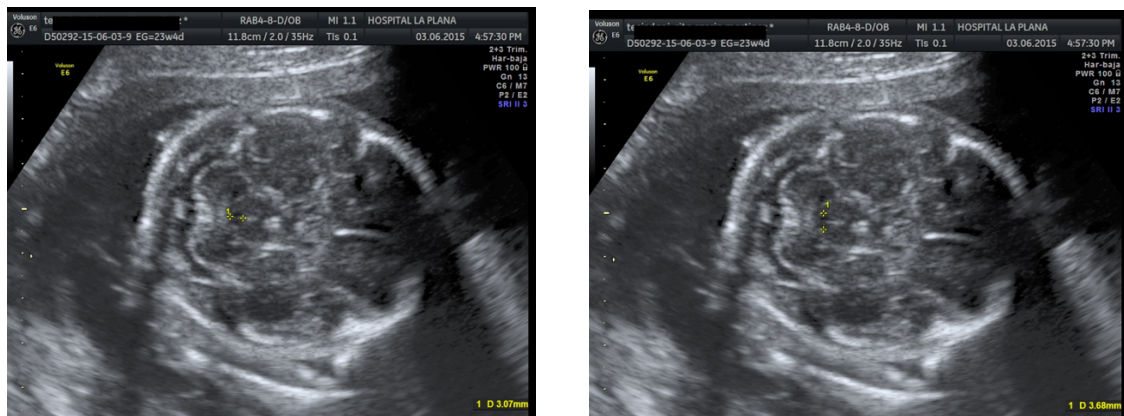


Fig 70. Medición del cuarto ventrículo en su diámetro anteroposterior (izquierda) y ancho (derecha).

4.1.3. EL PLANO TRANSTALÁMICO

Como se ha explicado anteriormente, es este plano el indicado para la medición de los parámetros biométricos diámetro biparietal (DBP) y circunferencia cefálica. Para el DBP se emplea la medición fuera-dentro. La circunferencia cefálica o perímetro cefálico se mide directamente emplazando la elipse por fuera de los huesos de la calota fetal (46).

El **diámetro frontooccipital óseo** se determina posicionando los calipers en la parte externa de la tabla ósea a nivel de la línea media del hueso frontal, y proyectando la línea hasta la línea media del occipital (parte externa de la tabla ósea).

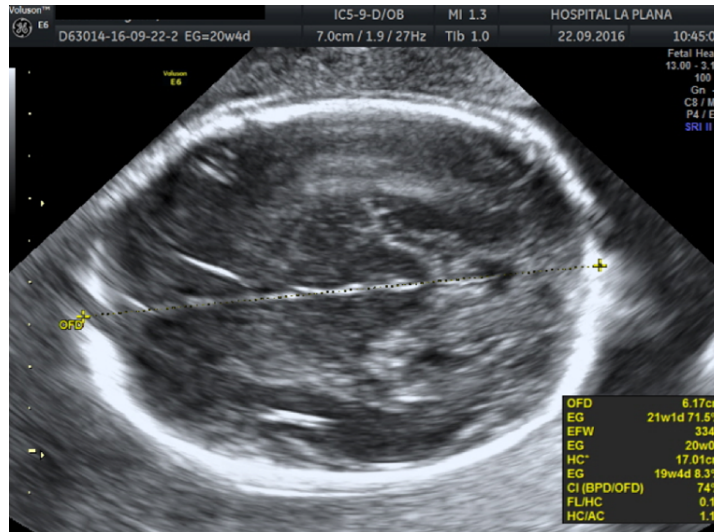


Fig 71. Medición del diámetro frontooccipital.

Este plano de estudio obtenido en un nivel intermedio se visualiza también la presencia de los **tálamos** y del **giro hipocampal**.

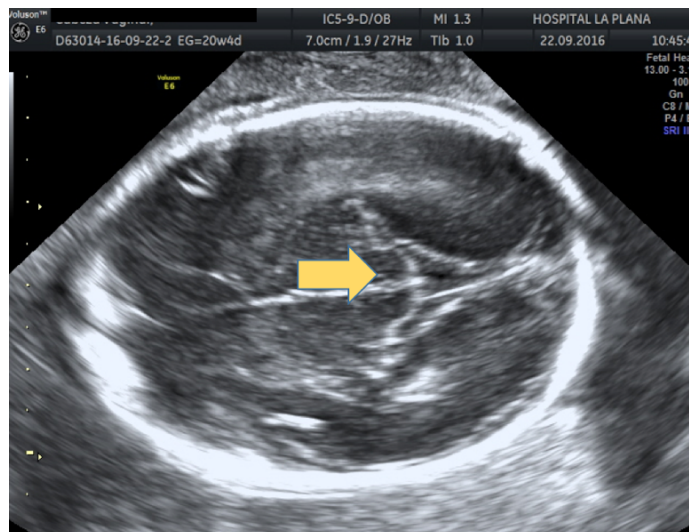


Fig 72. Tálamos en feto de 20 semanas.

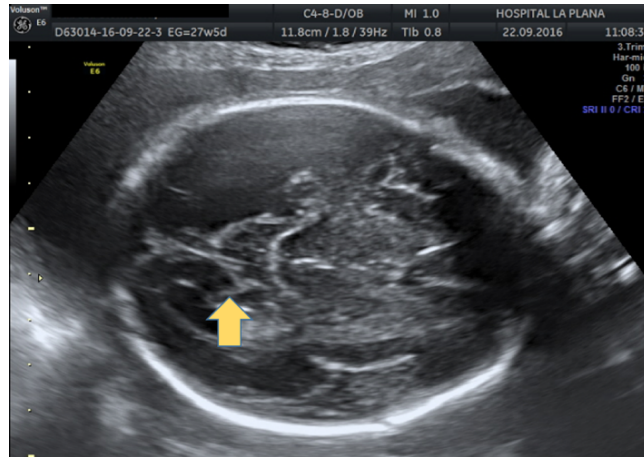


Fig 73. Giro hipocampal en feto de 27 semanas.

Se describe la presencia o ausencia de **la cisura de Silvio**, y se determina su morfología según la operculización, a través de la presencia o ausencia de angulación, y si es presente, si la ínsula forma un ángulo obtuso o agudo con el crecimiento del resto del cerebro) y **la parieto-occipital** (57–59).

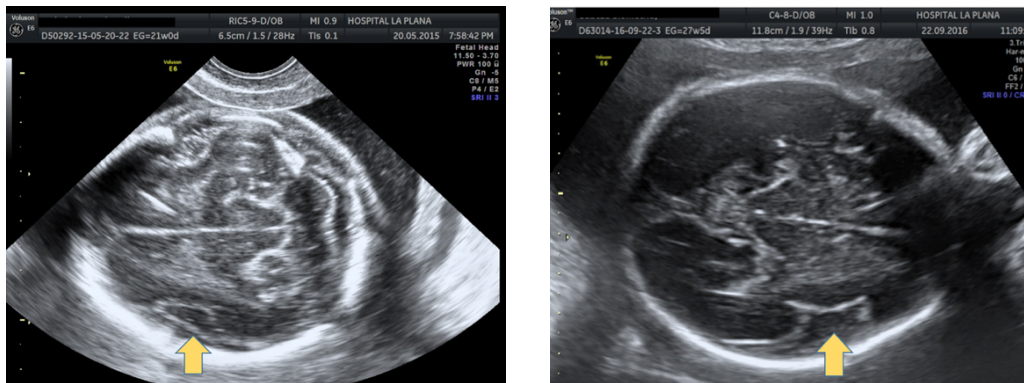


Fig 74. Cisura de Silvio en proceso de operculización. Ángulo obtuso en feto de 21 semanas (izquierda), ángulo agudo en feto 27 semanas (derecha).

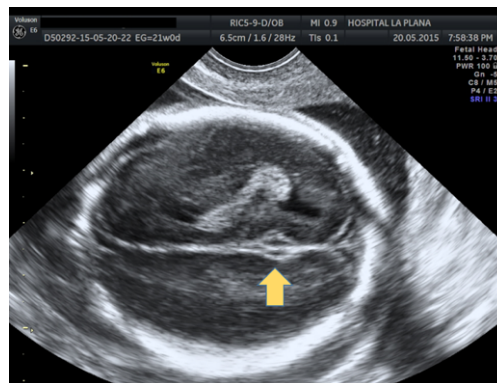


Fig 75. Cisura parietooccipital en feto de 21 semanas.

En cuanto a la **cisura de Silvio**, también se realiza la medición trazando con el calíper una recta desde la línea más refringente situada en la zona más medial de dicha cisura hasta el borde interno de la calota fetal. Además, se realiza la medición de la **ínsula**, trazando una línea recta entre la cisura interhemisférica y la cisura de Silvio.

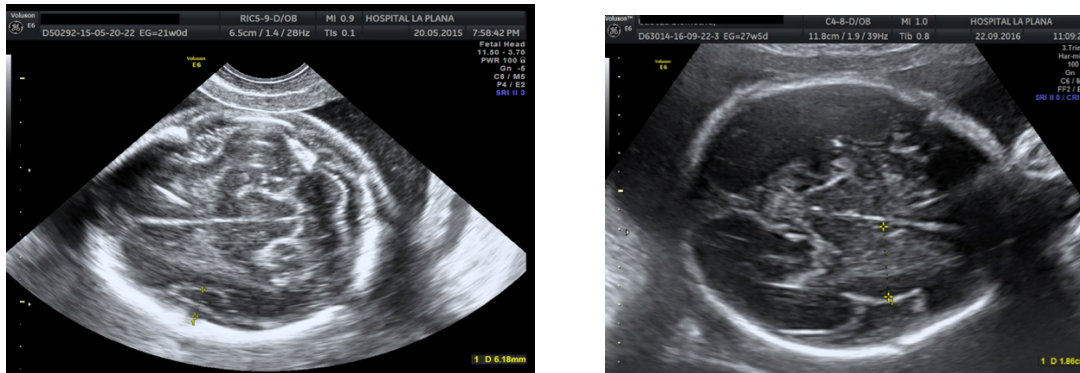


Fig 76. Medición de la cisura de Silvio (izquierda) y de la ínsula (derecha).

A continuación se mide el **tercer ventrículo** en su diámetro máximo, colocando los calípers en el borde interno de las paredes ventriculares (60).

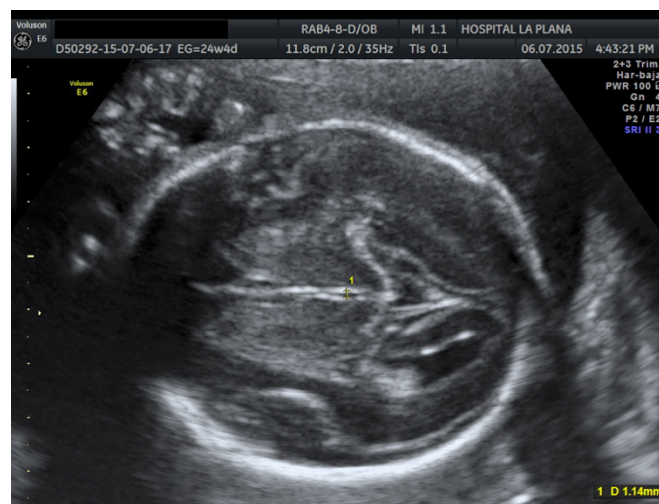


Fig 77. Medición del tercer ventrículo.

4.2. CORTES CORONALES

En el plano transcaudado se realiza la medición del cuerpo calloso al nivel de la rodilla. La medición de la **anchura** se realizará colocando los calípers en las dos líneas ecogénicas laterales que delimitan la estructura hipoecoica central.

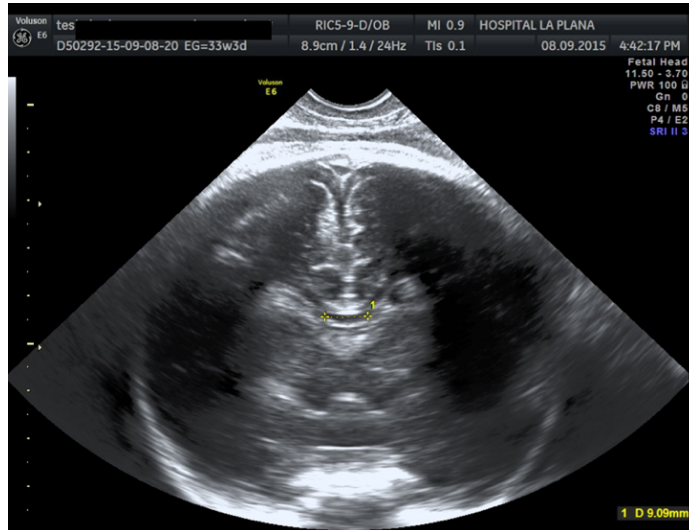


Fig 78. Medición del ancho del cuerpo calloso.

En el mismo corte se mide el **grosor**, trazando la línea recta desde la parte más cefálica a la más caudal.

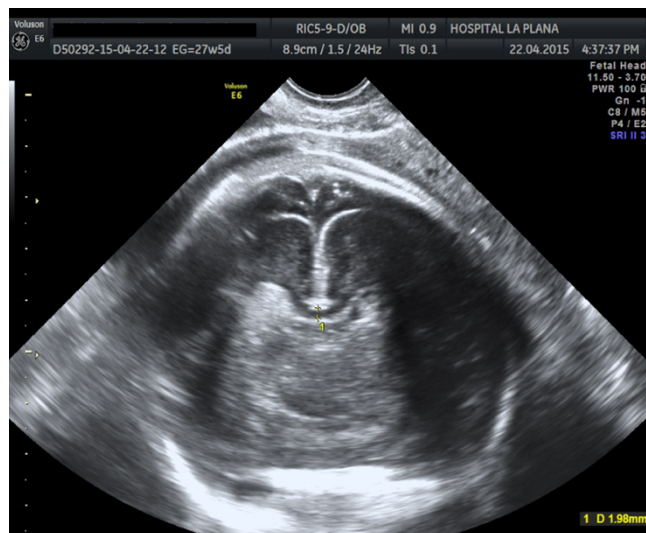


Fig 79. Medición del grosor del cuerpo calloso.

Se mide a continuación el diámetro craneo-caudal de las **astas anteriores de los ventrículos laterales**, formaciones econegativas simétricas en forma de lágrima, posicionando los calípers en el borde interno de las paredes ventriculares (61).

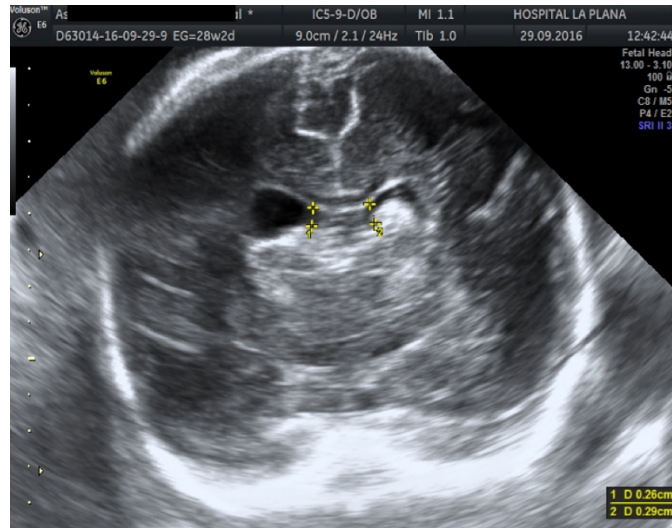


Fig 80. Medición de las astas anteriores de los ventrículos laterales.

También se obtiene la **distancia craneo-cortical del espacio subaracnoideo**, obtenida como la distancia entre la pared lateral del seno sagital superior y la superficie del córtex adyacente.

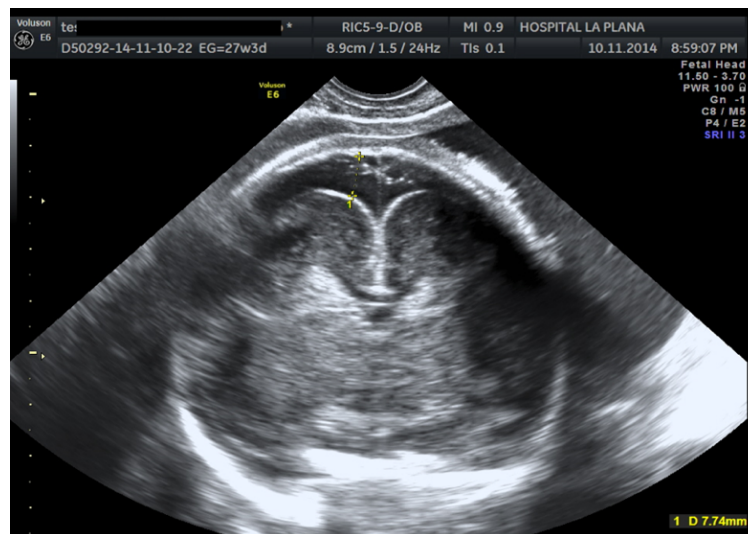


Fig 81. Medición distancia cráneo-cortical del espacio subaracnoideo.

A continuación, se mide la **distancia seno-cortical**, obtenida como la distancia entre el cráneo fetal y la superficie del córtex adyacente.

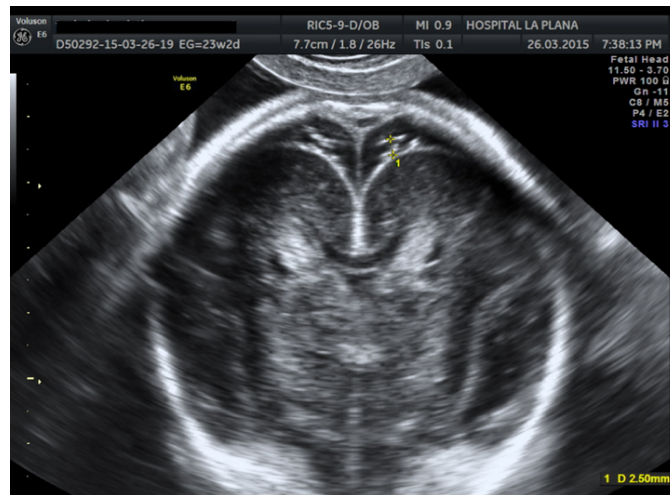


Fig 82. Medición de la distancia seno-cortical del espacio subaracnoideo.

4.3. CORTES SAGITALES

El plano medio sagital muestra el cuerpo calloso, donde se mide la **longitud total del cuerpo calloso (CC)** desde la parte más anterior de la rodilla a la parte más posterior del esplenio, fijando los calipers en el límite interno de las dos líneas hiperecogénicas que lo limitan, es decir, un calíper en la línea del borde más anterior del CC y extendiendo la recta en sentido rostrocaudal hasta la línea más posterior del esplenio.

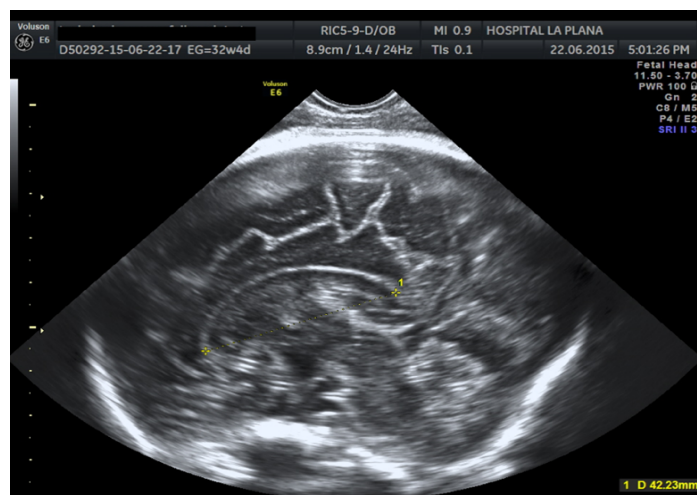


Fig 83. Medición de la longitud del cuerpo calloso.

Se mide también el **diámetro anteroposterior de la protuberancia** (69), extendiendo el calíper desde el borde externo en contacto con cuarto ventrículo y el vermix hasta el borde externo de la parte más posterior de la protuberancia.

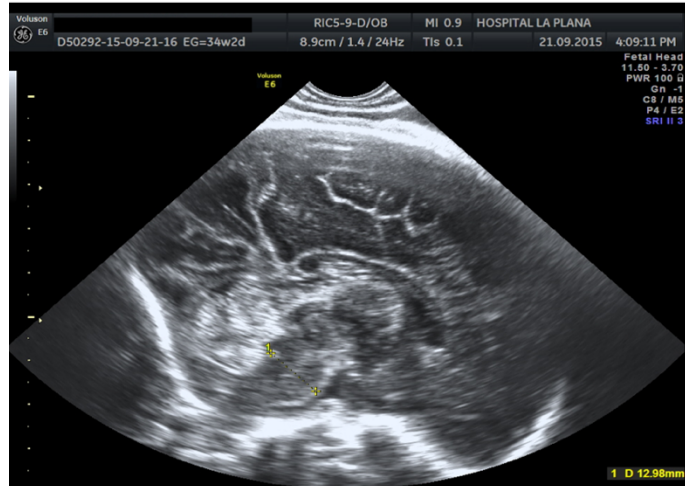


Fig 84. Medición del diámetro anteroposterior de la protuberancia.

En este plano será donde también se mide la **altura del vermix** colocando los calípers desde el borde externo de la porción más craneal del culmen hasta el borde de la porción más caudal de la úvula (70).

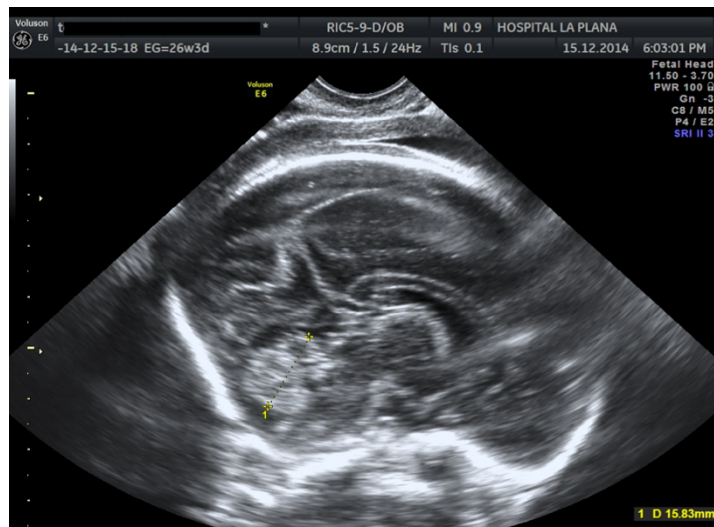


Fig 85. Medición de la altura del vermix.

En este plano también se realiza la medición del **diámetro anteroposterior del vermix**, colocando los calípers en el borde más anterior del vermis en este corte hasta el borde más posterior.

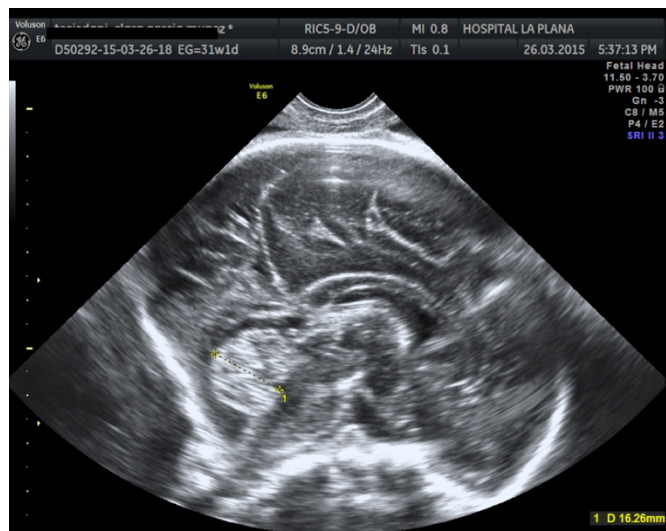


Fig 86. Medición del diámetro anteroposterior del vérmix.

El **área y la circunferencia del vérmix** se medirán directamente delimitando por fuera del borde del vérmix en el corte sagital medio con la opción de elipse.

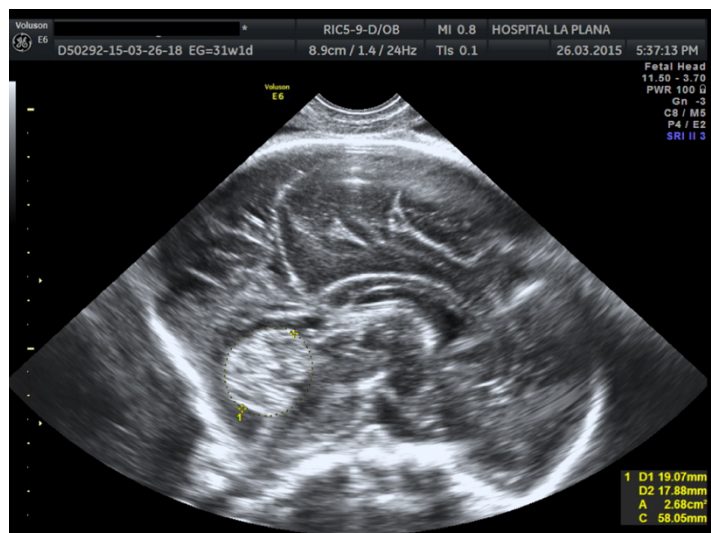


Fig 87. Medición del área y la circunferencia del vérmix.

5. MEDICIÓN DE PARÁMETROS DOPPLER EN ARTERIA CEREBRAL MEDIA

En cuanto a los parámetros vasculares cerebrales de interés, se toman las pertinentes mediciones de nuestras variables a estudio, todas ellas relacionadas con la arteria cerebral media.

Para ello, primero se localiza la cabeza fetal, se centra en la pantalla del ecógrafo y se activa la función zoom del mismo para conseguir una ampliación de la imagen, con la finalidad de obtener el cráneo fetal ocupando al menos tres cuartos de la pantalla.

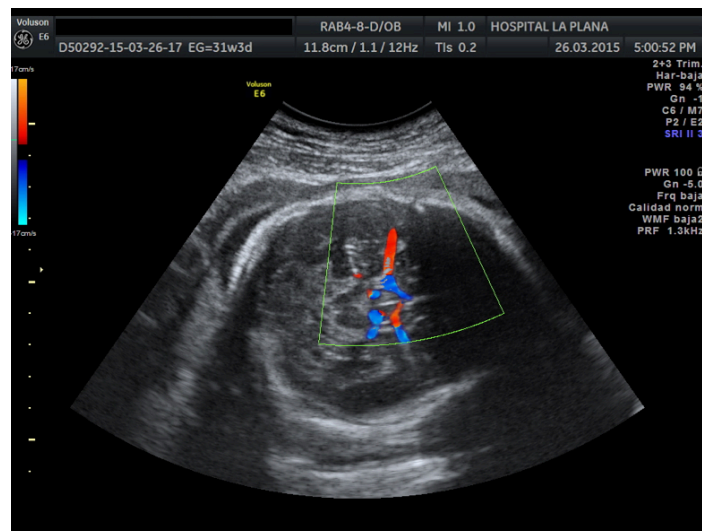


Fig 88. Aplicación del Doppler color a la arteria cerebral media.

En este momento, se obtiene una sección transversal craneal fetal y se toma el plano que habitualmente es utilizado para la medición del diámetro biparietal fetal. Durante esta exploración cerebral, se desciende caudalmente en la anatomía fetal, muy sutilmente, y se mantiene la sección transversal hasta llegar a nivel del esfenoides fetal.

Una vez a este nivel, se conecta el Power Doppler y se ajusta su ventana Doppler para poder visualizar con mayor nitidez el polígono de Willis, puesto que la arteria cerebral media en este nivel anatómico recorre el ala del esfenoides.

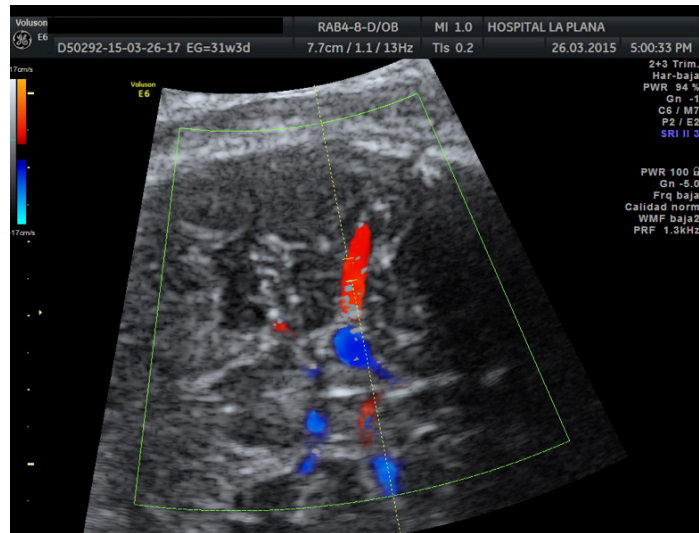


Fig 89. Ampliación de la arteria cerebral media.

Se tendrá en cuenta, a la hora de realizar el estudio Doppler, que las velocidades medias de la arteria cerebral media son entre 20 y 40 cm/s, y se ajustará correctamente el equipo ecográfico para conseguir su mejor captación. También se intentará realizar el estudio durante la apnea fetal (en ausencia de movimientos fetales) y sin ejercer excesiva presión sobre la calota fetal. A nivel del polígono de Willis, visualizándolo completamente, se localiza la arteria cerebral media y en su porción del tercio proximal, justo en la salida de la carótida interna, se conecta el Doppler pulsado y se coloca en esta región la ventana del Doppler pulsado (también desde el panel de control), ajustando el tamaño de la ventana al calibre del vaso.

Siempre se intentará conseguir un ángulo entre el haz de ultrasonidos y la dirección del flujo vascular tan cercano a 0° como sea posible y en todo caso siempre será menor de 20°. Si se encuentra ausencia de flujo telediastólico se reducirá el filtro de paso a 65 Hz. Durante la detección de las ondas del Doppler pulsado visualizaremos la serie de ondas y paralizaremos la imagen con un mínimo de 5 ondas de velocidad de flujo de la arteria cerebral media para pasar a continuación al análisis de las mismas.

Para el estudio de las ondas, se conecta la función autotrazado para la arteria cerebral media y automáticamente se calculará el índice de resistencia

(IR) y el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media. Seguidamente, se calculará la velocidad pico sistólica (VPS) de la arteria cerebral media, ajustando una línea horizontal al punto máximo de la onda de velocidad de flujo.

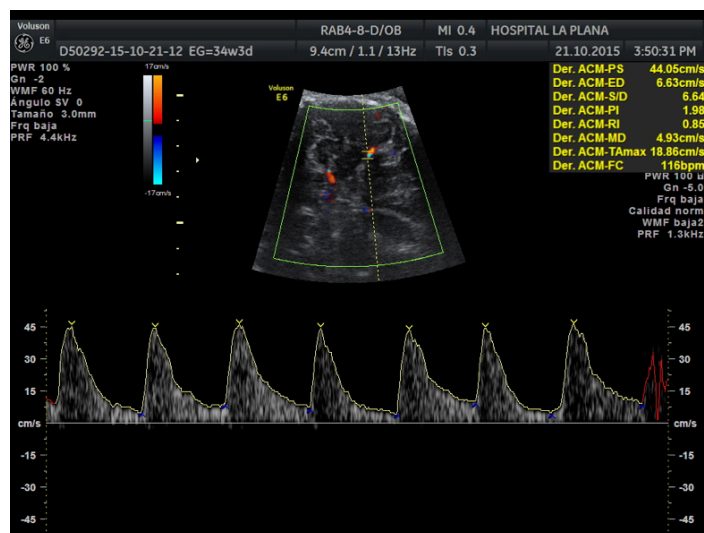


Fig 90. Onda y cálculo del IR, IP y VPS de la ACM.

6. MEDICIÓN DE PARÁMETROS ECOGRÁFICOS 3D Y 4D MEDIANTE VOCAL

A continuación, se realizará la captación de los volúmenes siguientes: volumen intracraneal, volumen del ventrículo lateral y volumen cerebelar. Para ello, mantenemos el plano transversal con la sonda abdominal, puesto que es el más fácil de obtener y el que resulta más familiar para el explorador. Nos colocamos a nivel del plano transtalámico, y buscamos optimizar la imagen en relación a la frecuencia, armónicos, posición del foco y sector. Una vez conseguido esto, definiremos el ángulo de barrido en función de la edad gestacional y pediremos a la paciente que mantenga la apnea durante la adquisición, para evitar que la captación sea artefactada (72).

Realizaremos la captación mediante la tecla 3D del panel de control de nuestro ecógrafo, que será guardado en el disco duro del sistema para la neuronavegación posterior y el manejo a posteriori de los datos guardados, y por tanto, recuperables. Se utilizará una adquisición rápida del volumen (de unos 10-15 segundos) para minimizar los posibles artefactos que puedan ser causados por los movimientos fetales o maternos (por tanto, se intenta realizar la adquisición de volumen evitando los movimientos fetales y en apnea materna). Estas captaciones tienen una navegación multiplanar, con la imagen desplegada en tres ventanas diferentes, que corresponden a los tres planos ortogonales.

A partir de aquí, con el software VOCAL (“Virtual Organ Computer-aided Análisis”) se determina la forma de contorno del volumen, a partir de la forma manual. Así, en dos tiempos diferentes, se definirán los volúmenes a estudio. El **volumen intracraneal y volumen cerebelar** se captarán con la máxima calidad de adquisición desde el plano axial. Así pues, el Box A pertenece al plano transversal o axial, el Box B al plano coronal, y el Box C al plano sagital. Por tanto, con la visión off-line de VOCAL se definirán los 12 cortes necesarios para establecer en cada uno de ellos los límites de cada estructura a estudio, para obtener el volumen total especificado (74,172–174).

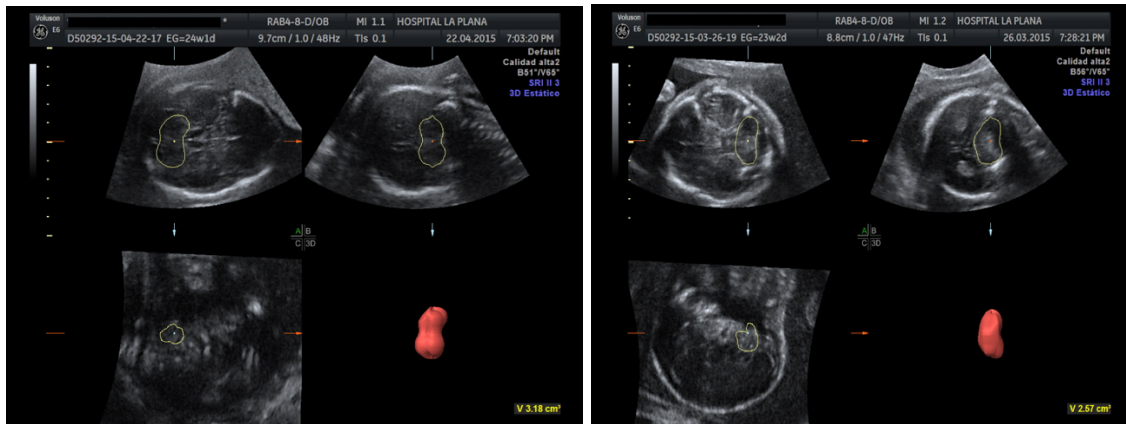


Fig 91. Medición de volúmenes cerebelares.

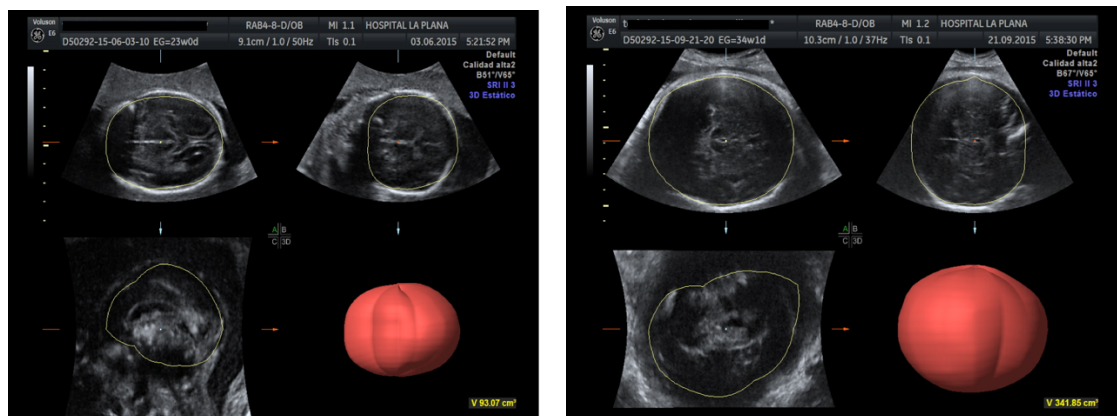


Fig 92. Medición del volúmenes intracraneales.

7. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Todos los datos obtenidos se introducen en una base de datos elaborada con el programa estadístico SPSS.

Se extraen los datos estadísticos descriptivos de los parámetros epidemiológicos y de los parámetros neurosonográficos. Para cada parámetro epidemiológico se muestra una representación gráfica en forma de diagrama de sectores o histograma. Las variables cualitativas se expresarán como número y porcentaje.

A partir de aquí, se realiza la comparación entre grupos en cuanto a variables numéricas continuas. Para ello, se buscará la distribución de cada variable para comprobar si se corresponde a una distribución normal o no lo hace a partir del test de Kolmogorov-Smirnov. Una vez determinada la distribución, se realizará una prueba *t* de Student para muestras independientes con la finalidad de comparar medias en dos grupos de casos con distribución normal. Si la distribución no es normal, se realizará una prueba no paramétrica para dos muestras independientes, como es la *U* de Mann-Whitney. Así se podrá valorar si existen diferencias por sexos en función de cada parámetro neurosonográfico.

Además, se realiza un análisis de estadísticos descriptivos donde se reflejan las frecuencias, para poder extraer los valores percentiles correspondientes al percentil 10, 25, 50, 75 y 90. Posteriormente se recogen en tablas para un manejo más visual.

Para realizar el análisis del modelo de regresión que mejor se ajusta a cada variable, se realiza una estimación que genera estadísticos de estimación por regresión y gráficos relacionados para varios modelos diferentes de estimación. Se produce un modelo diferente para cada variable dependiente. De aquí se extraerá aquel que mejor ajuste tenga para poder representar la ecuación de regresión correspondiente en relación a la edad gestacional (que es la variable independiente) sea lineal, exponencial o cuadrática. El estudio de

la relación entre variables numéricas se realizará mediante el coeficiente de correlación. Este coeficiente de determinación determina la calidad del modelo para replicar los resultados, y la proporción de variación de los resultados que puede explicarse por el modelo.

Se realiza también una representación gráfica mediante diagramas de dispersión para cada variable dependiente en relación con la edad gestacional. Se refleja en cada gráfico la línea que muestra la correlación de cada parámetro con la edad gestacional según la ecuación más ajustada.

Se calcula, del mismo modo, la variabilidad interobservador mediante el coeficiente de correlación intraclase, y se representa, junto con los límites y la desviación, a través del gráfico de Bland-Altman.

Para realizar la comparación de los resultados del presente trabajo con aquellos publicados en la literatura relacionada para cada parámetro, se realizará una comparación de medias a partir de la prueba t para una muestra.

8. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR

Para poder definir la consistencia entre dos observadores distintos cuando evalúan una misma medida en un mismo individuo, utilizamos la llamada concordancia interobservador. Así se conseguirá comprobar la reproducibilidad de las medidas de nuestros parámetros neurosonográficos. Puesto que en el caso de este trabajo las variables son cuantitativas, se utilizará el coeficiente de correlación intraclase (175–177).

Para ello, se escogen 17 fetos al azar de nuestra muestra, y se someten a las captaciones y mediciones de estructuras por parte de dos observadores diferentes. Se ha seleccionado la longitud del cuerpo calloso como medición bidimensional y el volumen intracraneal como medición tridimensional.

Además de dicho coeficiente de correlación intraclase (CCI), también realizaremos gráficas de Bland-Altman, un sencillo procedimiento gráfico para evaluar la concordancia entre dos sistemas de medida propuesto por Bland y Altman. Dicho procedimiento consiste en representar gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media. Además, proporciona unos límites de concordancia a partir del cálculo del intervalo de confianza para la diferencia de dos mediciones (178).

LONGITUD CUERPO CALLOSO (BIDIMENSIONAL)

Coeficiente correlación intraclase: 0,972

IC 95% [0.927, 0.989]

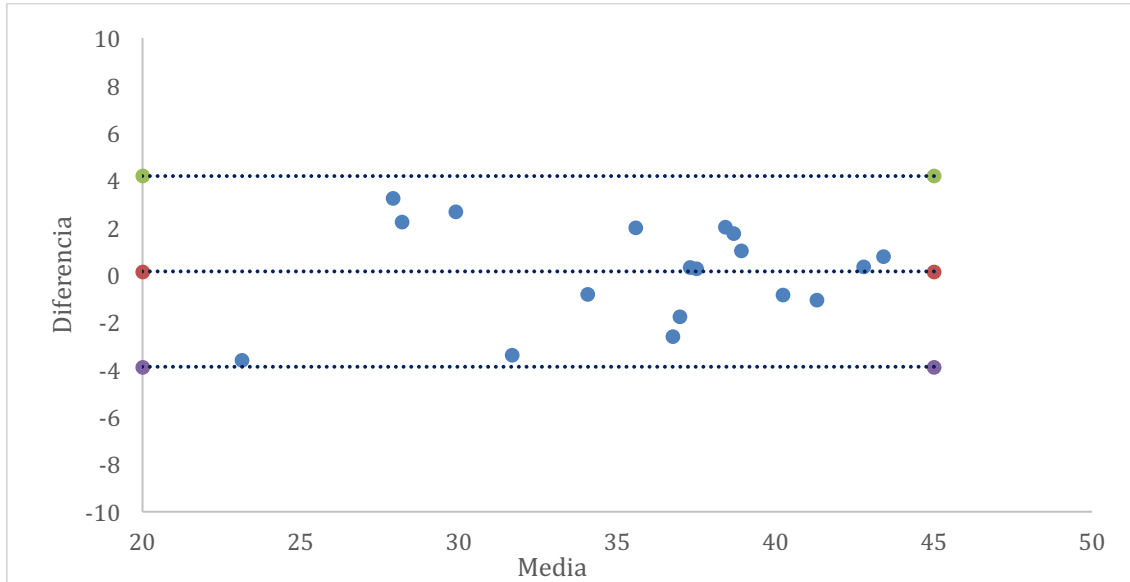


Fig 93. Gráfico de Bland-Altman para la longitud del cuerpo calloso.

Desviación media (sesgo): 2,057

Diferencia media (bias): 0,151

Límites de concordancia al 95%: [-3.881, 4.183]

La correlación intraclase es muy elevada (0.97) para la longitud del cuerpo calloso, por lo que se puede interpretar que existe una concordancia muy buena entre ambos observadores. En el gráfico de Bland-Altman se puede observar una desviación media entre ambos observadores de solamente 2,06, con unos límites de concordancia entre -3,88 y 4,18 (puesto que el 95% de las observaciones mantienen diferencias entre estos dos valores).

VOLUMEN INTRACRANEAL (TRIDIMENSIONAL)

Coeficiente correlación intraclase: 0,934

IC 95% [0.832, 0.975]

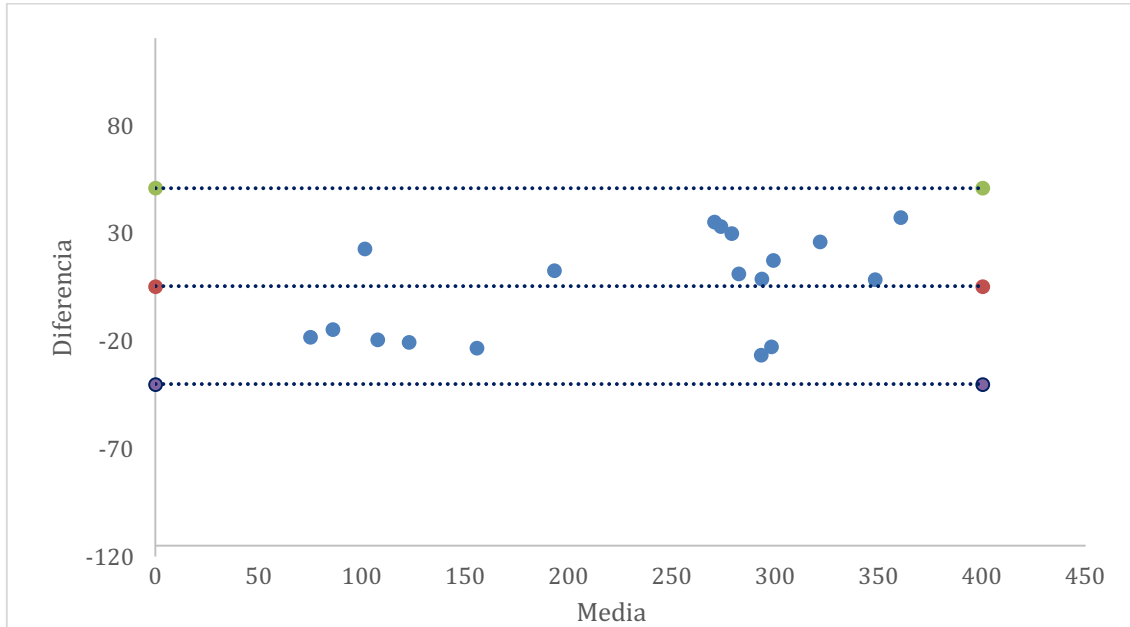


Fig 94. Gráfico de Bland-Altman para el volumen intracaneal.

Desviación media (sesgo): 23,124

Diferencia media (bias): 5,137

Límites de concordancia al 95%: [-40.228, 50.503]

La correlación intraclase es muy elevada (0.934) para el volumen intracaneal, por lo que se puede interpretar que existe una concordancia muy buena entre ambos observadores. En el gráfico de Bland-Altman se puede observar una desviación media entre ambos observadores de solamente 23,12, con unos límites de concordancia entre -40,23 y 50,50 (puesto que el 95% de las observaciones mantienen diferencias entre estos dos valores).

9. PLAN DE TRABAJO

En nuestro plan de acción incluiremos todas las actividades especificadas por orden cronológico para poder alcanzar nuestro objetivo del estudio, así como la previsión del desarrollo en el tiempo y los recursos humanos y materiales que se requieren para ello. (179,180)

9.1. FASES

Primera fase: Revisión del estado actual del tema

- Recursos humanos: Tanto el investigador principal como los coinvestigadores y el resto del equipo realizarán una revisión exhaustiva del tema a investigar.
- Localización: Hospital de La Plana (Vila-real).
- Cronología: Desde enero 2012 hasta abril 2013.
- Recursos materiales: Estancia formativa en hospital de tercer nivel (Hospital Vall d'Hebrón), curso Ecografía Obstétrico-ginecológica, curso de Actualización en Medicina Fetal, curso Avanzado de Neurosonografía Fetal, material bibliográfico obtenido desde las diferentes bases de datos de interés, entre los que se encuentran Pubmed o Cochrane.

Segunda fase: Selección de pacientes

- Recursos humanos: Tanto el investigador principal como los coinvestigadores y el resto del equipo captarán pacientes según acudan a la realización de las ecografías incluidas en su control obstétrico habitual.
- Localización: Consulta de Ecografía Obstétrica del Hospital de La Plana, Consulta Externa de Obstetricia del Hospital de La Plana.
- Cronología: Desde mayo 2013 hasta abril 2014.
- Recursos materiales: Teléfono para contactar con las pacientes, material para el manejo e inclusión de la paciente, con datos de contacto.

Tercera fase: Realización de ecografías

- Recursos humanos: Tanto el investigador principal como los coinvestigadores realizarán ecografías para la adquisición de los parámetros a estudio.
- Localización: Consulta de Ecografía Obstétrica del Hospital de La Plana.
- Cronología: Desde mayo 2013 hasta abril 2015.
- Recursos materiales: Ecógrafo Voluson E6, ordenador para la introducción de los datos en las variables, software informático pertinente (SPSS, Microsoft Office).

Cuarta fase: Preparación de datos y análisis estadístico

- Recursos humanos: Tanto el investigador principal como los coinvestigadores prepararán los datos para su posterior análisis, en el que se colaborará con personal especializado en el análisis estadístico.
- Localización: Hospital de La Plana (Vila-real), Universitat Jaume I (Castelló de la Plana).
- Cronología: Desde mayo 2015 hasta junio 2016.
- Recursos materiales: Ordenador para la introducción de los datos en las variables, software informático pertinente (SPSS, Microsoft Office).

Quinta fase: Análisis de resultados y conclusiones finales

- Recursos humanos: El investigador principal, los coinvestigadores y el resto de personal especializado en el análisis estadístico, realizarán el análisis de los resultados. El investigador principal desarrollará las conclusiones finales tras la puesta en común de los resultados obtenidos y su reflexión posterior.
- Localización: Hospital de La Plana (Vila-real), Universitat Jaume I.
- Cronología: Desde julio 2016 hasta noviembre 2016.
- Recursos materiales: Ordenador con el software informático pertinente (SPSS, Microsoft Office).

9.2. CRONOGRAMA

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dec
2012	FASE 1: Revisión del estado actual del tema											
2013					FASE 2: Selección de pacientes FASE 3: Realización de ecografías							
2014												
2015					FASE 4: Preparación de datos y análisis							
2016							FASE 5: Conclusiones.					

Tabla 7. Cronograma en calendario.

9.3. MEMORIA ECONÓMICA

El presente trabajo de investigación se realizará a cargo del investigador principal y del resto de participantes, con los medios y recursos propios del Hospital de La Plana, sin necesidad de pruebas ni recursos externos.

No es necesario excesivo presupuesto adicional, puesto que no se requieren unas instalaciones, instrumentación ni técnicas diferentes a las que se usan de rutina en la consulta de Ecografía Obstétrica del Hospital.

La captación de las pacientes se realizará en la consulta según acudan a la realización de las ecografías incluidas en su control obstétrico habitual, sin interferir en absoluto en la práctica clínica habitual. La realización de las neurosonografías fetales tendrá lugar en dichas instalaciones en horario de no interferencia con otras consultas ni procesos asistenciales.

9.4. ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS DE LAS PACIENTES

En cuanto a los aspectos éticos a tener en consideración en el presente trabajo de investigación, cabe destacar la mínima implicación en conflictos éticos, dado que se trata de exploraciones ecográficas no invasivas, sin capacidad de irradiación ni afectación a la paciente ni al feto, que no sustituyen ni modifican el proceso asistencial habitual del embarazo, y que no implican decisiones diagnósticas. En cualquier caso, la paciente recibirá toda la información que necesite, se adjuntará consentimiento informado que la paciente leerá y decidirá aceptar o no la participación voluntaria en esta investigación. Se cumplirán en todo momento los principios de la declaración de Helsinki para las investigaciones médicas en seres humanos promulgados por la Asociación Médica Mundial (AMM), en los que es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Dicho consentimiento firmado por la paciente será imprescindible para participar en el estudio, y se adjunta como Anexo 1 en este trabajo.

Respecto a los aspectos relacionados con la privacidad de las gestantes participantes en el estudio, cabe destacar el estrecho y riguroso cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal (LOPD) y su Reglamento de desarrollo (RLOPD) aprobado mediante el Real Decreto 1720/ 2007, de 21 de diciembre. En el consentimiento que firmarán las pacientes figurará expresamente el reconocimiento de los derechos ARCO.

Los datos que se recogerán de la historia clínica serán codificados y guardados en un Fichero de Investigación Clínica (FIC), incluido en el FIC de proyecto de Investigación del Departamento de Salud 3 La Plana, adscrito al FIC cuyo titular es la Conselleria de Sanitat. A dichos datos sólo tendrán acceso los investigadores de este estudio.

Así pues, el presente trabajo de investigación ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Plana y ha decidido su aprobación, aceptando la realización del mismo. Se adjunta en el apartado *Anexos* la documentación acreditativa, siendo el Anexo 2 el Dictamen de aprobación del CEIC y el Anexo 3 el Dictamen de aprobación de la Dirección del Hospital de La Plana.

VI. RESULTADOS

Se muestra en la siguiente tabla la descripción de las medias, medianas, valor mínimo y máximo, así como desviación estándar, de las variables continuas de las medidas neurosonográficas adquiridas.

	Media (SD) Mediana (mínimo - máximo)
Edad gestacional	25,0 (5,1) 24,0 (18 - 36)
Diámetro biparietal	66,2 (14,1) 69,6 (39,1 – 91,07)
Diámetro occipitofrontal	85,4 (17,9) 87,2 (52,6 – 120,5)
Circunferencia cefálica	244,6 (51,2) 256,2 (150,9 – 341,0)
Circunferencia abdominal	224,2 (52,9) 229,3 (122,8 – 325,9)
Longitud femoral	48,2 (11,9) 50,5 (25,2 – 69,2)
Peso fetal estimado	1136,1 (695,7) 1074,0 (212,0 – 2863,0)
Índice cefálico	77,4 (2,9) 77,0 (74,0 – 86,0)
Cavum septum pellucidum (diámetro transversal)	5,3 (1,4) 5,4 (2,5 – 9,2)
Ventrículos laterales (astas posteriores)	5,8 (1,3) 5,7 (2,4 – 9,8)
Tercer ventrículo (ancho)	1,7 (0,4) 1,6 (1,0 – 2,7)

Cisura de Silvio	10,3 (3,4) 11,0 (3,5 – 20,7)
Ínsula	20,0 (4,3) 19,6 (11,5 – 29,0)
Cerebelo (diámetro transverso)	31,6 (8,7) 31,3 (17,8 – 50,1)
Cisterna magna (diámetro anteroposterior)	6,3 (1,3) 6,3 (3,1 – 8,9)
Hemisferio cerebelo (área)	1,8 (0,9) 1,7 (0,5 – 3,7)
Hemisferio cerebelo (circunferencia)	46,5 (12,7) 45,9 (25,4 – 69,1)
Cuarto ventrículo (diámetro anteroposterior)	3,0 (1,0) 2,9 (1,3 – 6,0)
Cuarto ventrículo (diámetro tranverso)	4,4 (1,3) 4,1 (1,7 – 8,9)
Longitud cervical	37,2 (6,2) 35,9 (27,7 – 58,1)
Cuerpo calloso (longitudinal)	31,3 (8,3) 34,0 (11,1 – 43,0)
Cuerpo calloso (ancho)	6,1 (1,1) 6,3 (3,9 – 8,0)
Cuerpo calloso (grueso)	1,9 (0,4) 1,9 (1,0 – 2,8)
Ventrículos laterales (astas anteriores)	1,4 (0,4) 1,4 (0,7 – 2,7)
Protuberancia (diámetro anteroposterior)	10,2 (2,5) 10,3 4,8 – 14,8)

Vérmix (altura)	15,6 (4,1) 16,3 (8,0 – 22,2)
Vérmix (diámetro anteroposterior)	14,3 (4,0) 14,3 (7,0 – 21,1)
Vérmix (área)	1,9 (1,0) 1,9 (0,4 – 3,7)
Vérmix (circunferencia)	47,1 (12,4) 48,8 (23,7 – 68,3)
Espacio subaracnoideo (cráneo cortical)	4,2 (1,3) 4,0 (2,1 – 7,6)
Espacio subaracnoideo (seno cortical)	2,8 (1,0) 2,7 (1,0 – 5,1)
IP (índice pulsatilidad) de la ACM (arteria cerebral media)	1,7 (0,3) 1,7 (1,1 – 2,3)
IR (índice resistencia) de la ACM	0,8 (0,05) 0,8 (0,7 - 1)
VPS (velocidad pico sistólica) de la ACM	33,0 (11,0) 31,4 (12,8 – 50,7)
Volumen intracraneal	156,9 (91,5) 134,4 29,8 – 344,1
Volumen cerebelar	5,1 (3,2) 4,5 0,8 – 13,1

Tabla 8. Valores estadísticos descriptivos de las variables continuas.

6.1. DIÁMETRO BIPARIETAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro biparietal (DBP) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	2,70632	39,297	41,765	44,69	46,1775	46,58
20-21	3,37561	45,842	46,855	49,13	52,395	55,164
22-23	2,93783	51,423	52,6	55,46	57,7475	60,14
24-25	3,49531	56,868	59,925	61,065	65,1625	67,984
26-27	4,68173	61,936	63,545	69,64	72,995	74,856
28-29	1,95788	71,094	72,505	74,46	75,52	76,916
30-31	3,9308	71,345	75,6375	77,67	80,865	83,746
32-33	4,39215	75,932	78,755	83,56	86,385	89,014
34-35	3,44149	80,99	82,8475	85,615	89,0075	91,07

Tabla 9. Percentiles para diámetro biparietal a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro biparietal y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$DBP = - 6,296 + 2,762 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro biparietal y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

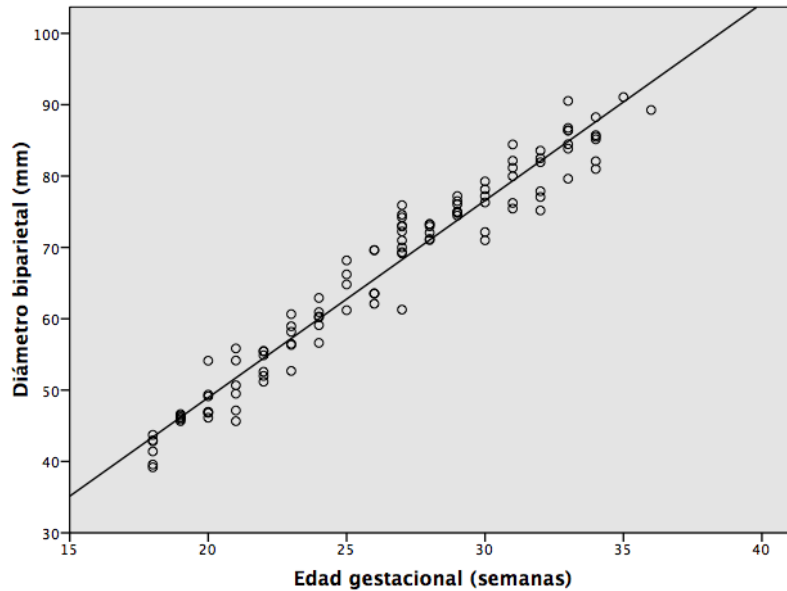


Fig 95. Diámetro biparietal a lo largo de la gestación.

6.2. DIÁMETRO OCCIPITOFRONTAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro occipitofrontal (DOF) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	2,7162	52,986	55,9175	58,235	59,9575	61,197
20-21	4,30685	57,836	59,9	62,12	67,065	70,292
22-23	2,80556	68,278	69,21	73,105	74,3825	76,14
24-25	3,49088	74,17	78,445	80,29	83,705	85,028
26-27	4,56154	80,472	83,91	87,96	89,825	93,464
28-29	3,86102	88,526	93,195	95,94	98,145	100,89
30-31	3,66373	96,092	97,435	100,015	103,47	106,543
32-33	3,74047	103,436	105,62	107,36	110,165	115,07
34-35	6,07356	102,79	105,2075	107,365	114,7325	120,47

Tabla 10. Percentiles para DOF a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro occipitofrontal y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$DOF = -6,625 + 3,504 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro occipitofrontal y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

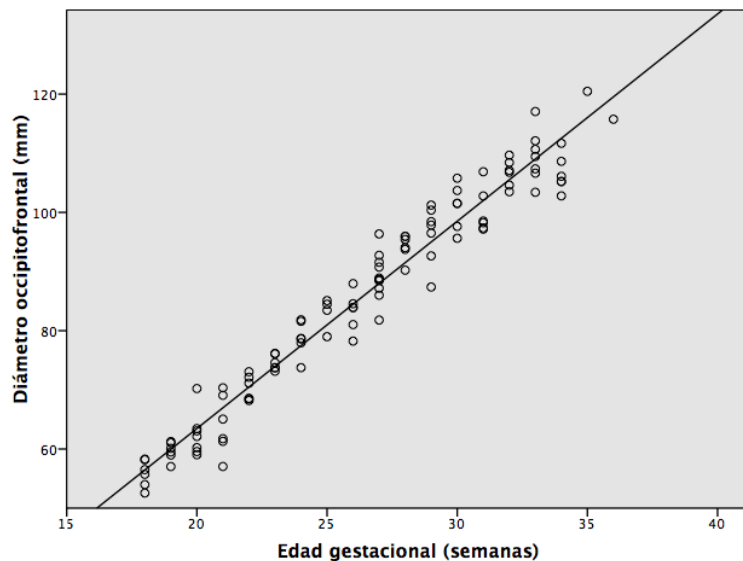


Fig 96. Diámetro occipitofrontal a lo largo de la gestación.

6.3. CIRCUNFERENCIA CEFÁLICA

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la circunferencia cefálica (CC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	8,74176	151,068	154,845	165,56	171,955	174,46
20-21	12,07629	166,206	172,035	179,11	191,775	200,49
22-23	7,96732	193,315	198,1	206,2	210,625	216,664
24-25	10,18492	211,637	222,905	228,73	239,0425	244,717
26-27	14,29968	231,312	242,44	256,52	264,085	271,58
28-29	8,98601	260,1	270,215	274,67	279,18	289,692
30-31	7,75988	274,045	278,985	287,305	291,0325	297,806
32-33	9,70293	294,42	299,99	304,41	316,325	322,986
34-35	14,26409	298,07	303,865	307,935	324,295	340,98

Tabla 11. Percentiles para CC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica circunferencia cefálica y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CC = -20,011 + 10,07 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables circunferencia cefálica y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

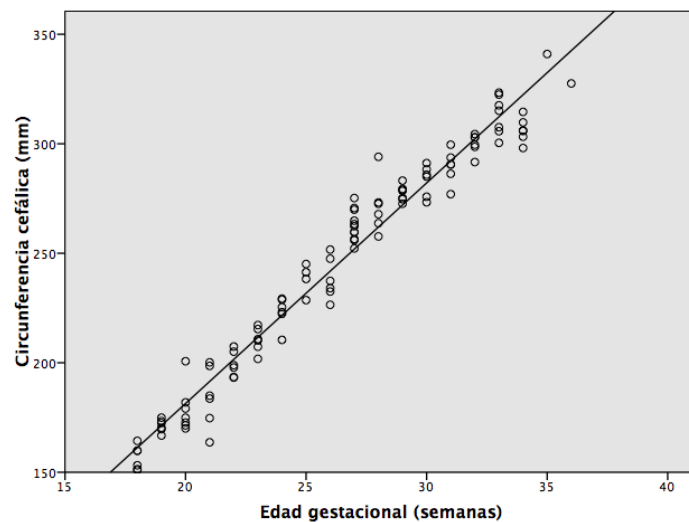


Fig 97. Circunferencia cefálica a lo largo de la gestación.

6.4. CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la circunferencia abdominal (AC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	12,54591	124,748	132,3075	143,85	153,32	162,448
20-21	13,58615	149,698	152,58	159,68	177,76	186,728
22-23	9,74117	170,354	175,1775	182,845	188,5675	201,373
24-25	11,57501	196,138	198,085	207,04	219,6275	227,639
26-27	11,81007	206,73	217,5	229,28	233,855	240,25
28-29	12,84324	235,964	240,675	248,25	256,665	274,798
30-31	6,33483	256,189	262,655	266,59	271,85	275,497
32-33	10,38125	278,976	282,74	290,53	300,745	309,248
34-35	16,26279	274,07	299,635	302,375	319,6925	325,9

Tabla 12. Percentiles para AC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica circunferencia abdominal y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$AC = -50,11 + 10,442 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables circunferencia abdominal y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

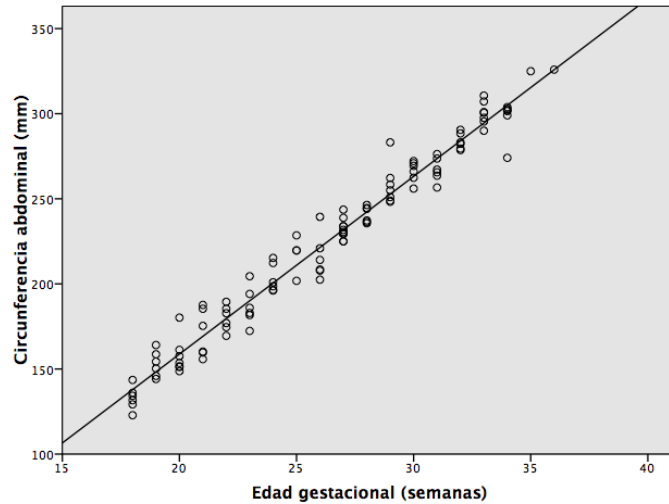


Fig 98. Circunferencia abdominal a lo largo de la gestación.

6.5. LONGITUD FEMORAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la longitud femoral (LF) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados y la desviación estándar para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	2,75656	25,31	27,1075	28,245	31,915	33,174
20-21	3,32256	30,662	30,815	33,61	36,8	39,73
22-23	2,68395	34,996	38,1	39,495	41,21	43,722
24-25	3,56633	40,232	41,42	44,385	47,735	50,321
26-27	2,37281	44,914	48,715	50,7	51,295	52,666
28-29	2,54757	50,746	52,67	55,36	56,555	58,54
30-31	1,91484	56,63	57,3875	58,715	60,4225	62,299
32-33	2,89412	58,384	60,485	62,54	63,615	67,684
34-35	1,96126	60,82	62,475	64,165	65,8075	66,73

Tabla 13. Percentiles para LF a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica longitud femoral y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$LF = -13,002 + 2,332 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables longitud femoral y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

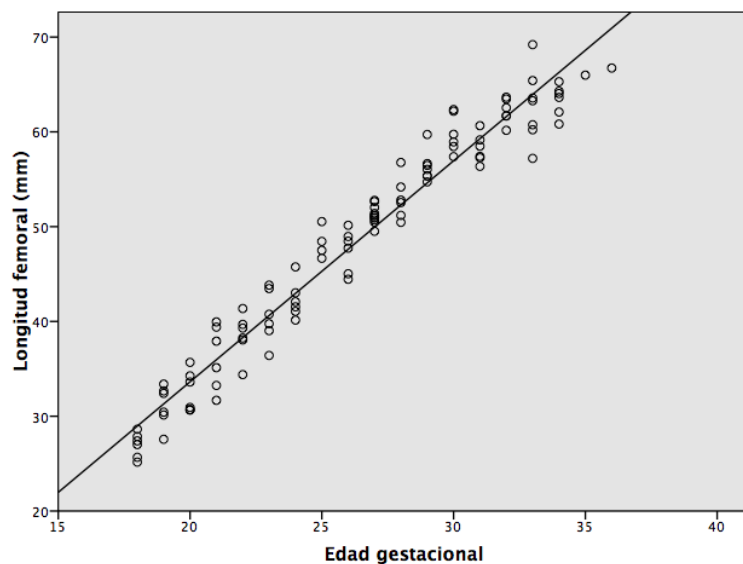


Fig 99. Longitud femoral a lo largo de la gestación.

6.6. PESO FETAL ESTIMADO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el peso fetal estimado (PFE) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	51,56718	220,7	243,5	283,5	327,75	370,1
20-21	83,36851	320	337	372	455,5	556,8
22-23	76,0145	454,4	506,5	533	578,5	697,8
24-25	127,55217	638,8	658,75	754,5	928,5	972,3
26-27	137,72439	786,8	923	1075	1115,5	1172,8
28-29	164,39766	1130,2	1203,5	1375	1448,5	1626,2
30-31	104,59779	1495,1	1601,25	1654	1785	1796,2
32-33	229,77654	1855,8	1986,5	2088	2283,5	2546,8
34-35	322,12617	1891	2214	2303,5	2700,5	2863

Tabla 14. Percentiles para PFE a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica peso fetal estimado y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión exponencial ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$PFE = 24,035 + 0,138 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables peso fetal estimado y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión exponencial.

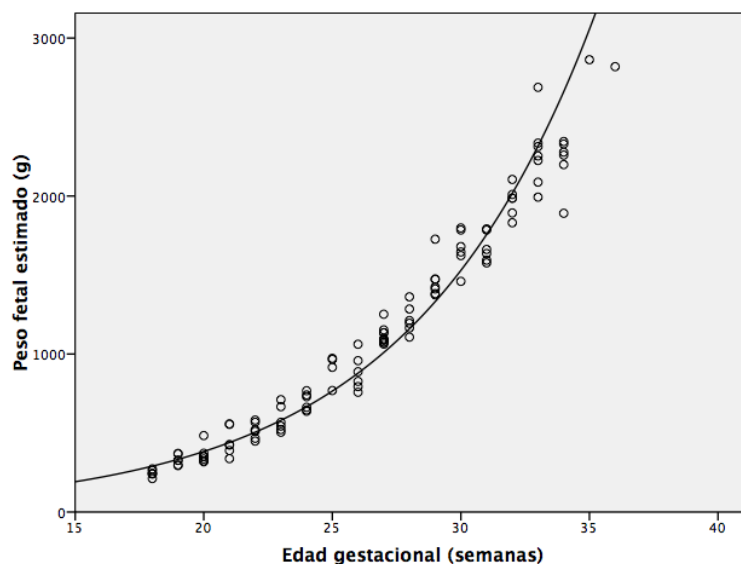


Fig 100. Peso fetal estimado a lo largo de la gestación.

6.7. DIÁMETRO TRANSVERSO DEL CAVUM DEL SEPTUM PELLUCIDUM

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro transverso del cavum del septum pellucidum (CSP) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados y la desviación estándar para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,51965	2,58	2,8925	3,255	3,6475	4,076
20-21	0,87636	2,812	3,26	3,72	4,73	5,438
22-23	0,56252	3,582	4,08	4,26	4,67	5,402
24-25	0,89722	3,741	5,1375	5,52	6,12	6,581
26-27	0,74828	4,188	4,97	5,41	5,7	6,702
28-29	0,88813	4,97	5,66	5,82	6,59	7,802
30-31	0,89742	4,631	5,7775	6,455	6,8625	7,453
32-33	1,20539	5,564	6,24	6,96	8,28	8,998
34-35	0,43876	5,24	5,82	6,16	6,41	6,55

Tabla 15. Percentiles para diámetro tranverso del CSP.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro transverso del cavum del septum pellucidum y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CSP = -0,597 + 0,225 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro transverso del cavum del septum pellucidum y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

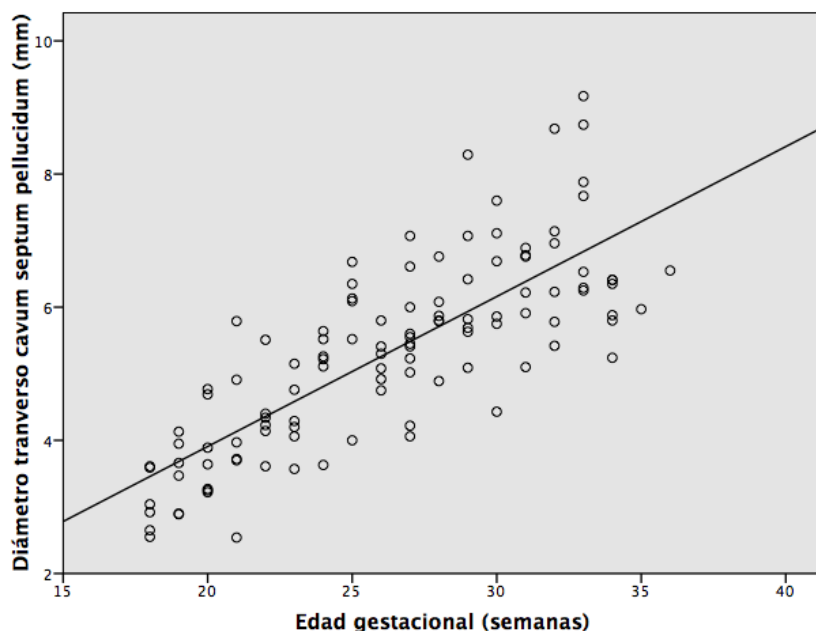


Fig 101. Diámetro transverso del CSP a lo largo de la gestación.

6.8. ASTAS POSTERIORES DE LOS VENTRÍCULOS LATERALES

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en las astas posteriores de los ventrículos laterales (AP VL) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

Se reflejan en la siguiente tabla los datos epidemiológicos en semana 20, para las astas posteriores de los fetos del estudio.

Sexo fetal	Media	DE	Mínimo	Máximo
Femenino	5,87	0,76	4,5	7,2
Masculino	6,50	1,08	4,5	7,7

Tabla 16. Datos epidemiológicos de las astas posteriores de los VL.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,72805	5,223	5,4	5,915	6,45	7,44
20-21	0,92758	4,738	5,45	6,23	6,85	7,46
22-23	0,66082	4,909	5,1875	5,505	6,145	6,953
24-25	1,09264	4,067	4,82	5,695	6,34	7,423
26-27	2,0103	2,634	3,295	5,11	6,72	8,574
28-29	1,74489	4,031	4,495	6	7,4775	9,139
30-31	1,48361	3,488	4,9275	5,37	7,1325	8,018
32-33	1,48728	3,316	3,865	5,02	6,43	7,546
34-35	1,20671	3,26	4,9175	5,295	6,3125	7,37

Tabla 17. Percentiles para astas posteriores de los VL.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica astas posteriores de los ventrículos laterales y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0,03$) que se representa de la siguiente forma:

$$AP\ VL = 6,953 - 0,047 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables astas posteriores de los ventrículos laterales y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

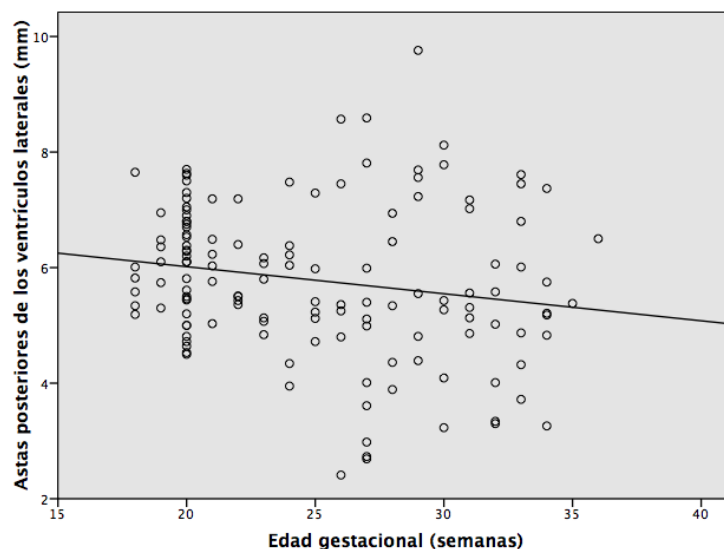


Fig 102. Astas posteriores de los ventrículos laterales en la gestación.

6.9. ANCHO DEL TERCER VENTRÍCULO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del tercer ventrículo (TV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,14207	1,202	1,235	1,375	1,5175	1,598
20-21	0,12764	1,242	1,345	1,47	1,56	1,624
22-23	0,13102	1,253	1,415	1,52	1,6	1,655
24-25	0,19289	1,121	1,345	1,55	1,63	1,708
26-27	0,23273	1,166	1,295	1,58	1,685	1,806
28-29	0,27703	1,2	1,485	1,77	1,935	2,004
30-31	0,26112	1,496	1,665	1,81	2,1075	2,257
32-33	0,26879	1,776	1,995	2,15	2,27	2,65
34-35	0,29597	1,95	2,0075	2,44	2,5675	2,68

Tabla 18. Percentiles para TV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica ancho del tercer ventrículo y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$TV = 0,243 + 0,055 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables ancho del tercer ventrículo y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

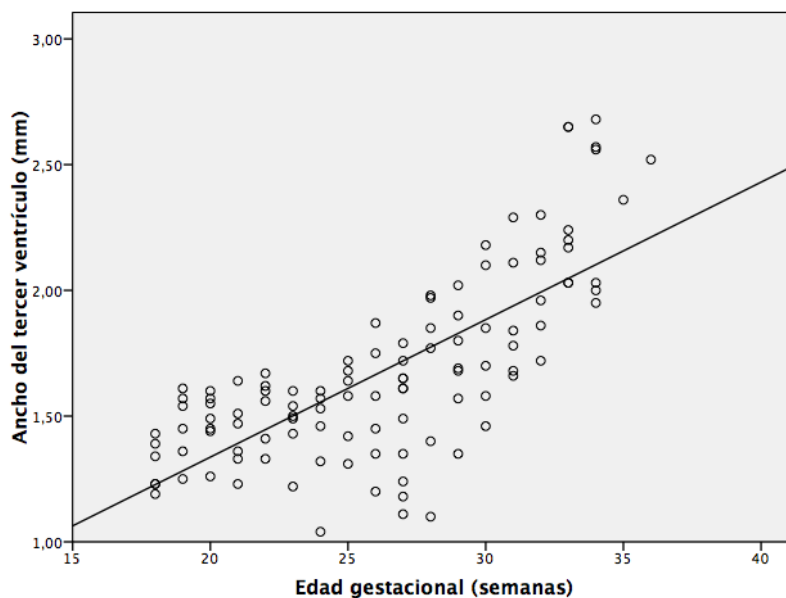


Fig 103. Ancho del tercer ventrículo a lo largo de la gestación.

6.10. CISURA DE SILVIO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la cisura de Silvio (CS) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,94855	3,549	4,2975	4,88	5,85	6,287
20-21	1,02214	4,802	6,14	6,8	7,27	8
22-23	1,1283	6,492	7,03	7,88	9,0525	9,807
24-25	1,52017	7,399	8,2575	8,525	10,0125	11,988
26-27	2,1951	8,338	9,975	11,43	12,495	14,874
28-29	0,88846	10,808	11,64	11,98	12,925	13,476
30-31	1,39783	10,139	11,71	12,965	13,41	14,729
32-33	1,44163	10,808	11,97	13,83	14,45	14,742
34-35	2,83514	11,97	12,8475	15,1	16,7825	20,74

Tabla 19. Percentiles para CS a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica cisura de Silvio y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CS = -5,965 + 0,619 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables cisura de Silvio y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

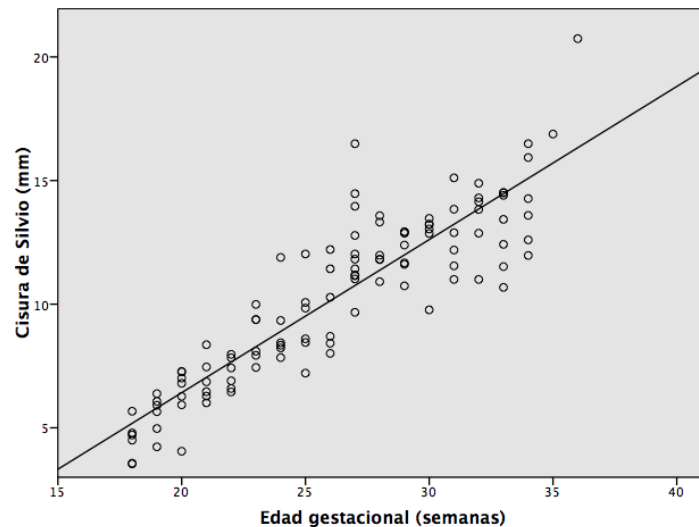


Fig 104. Cisura de Silvio a lo largo de la gestación.

6.11. ÍNSULA

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la ínsula (I) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	1,33105	11,695	12,91	13,72	14,9525	15,643
20-21	1,11939	13,38	14,8	15,26	16,11	16,948
22-23	1,26554	15,07	15,9875	16,355	18,1125	18,776
24-25	1,38034	16,929	17,3575	18,82	19,395	21,213
26-27	1,18209	18,018	18,295	19,49	20,35	21,412
28-29	1,04532	20,448	21,63	22,4	23,07	23,578
30-31	1,22363	21,779	22,4625	22,94	24,2725	25,456
32-33	1,59619	23,948	24,845	25,57	27,305	28,762
34-35	1,74541	23,72	25,2025	25,6	27,7825	29,04

Tabla 20. Percentiles para ínsula a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica ínsula y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$I = -1,794 + 0,83 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables ínsula y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

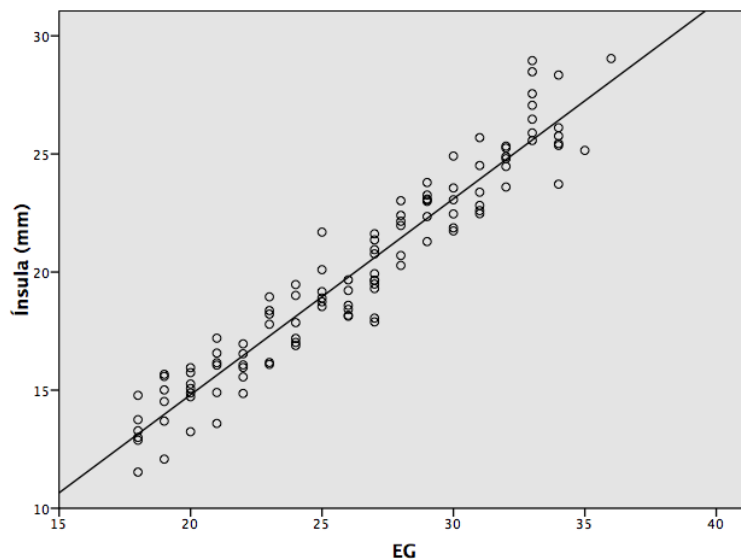


Fig 105. Ínsula a lo largo de la gestación.

6.12. DIÁMETRO TRANSVERSO DEL CEREBELO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro transverso del cerebelo (DTC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	1,07785	17,953	18,535	18,94	19,6725	21,324
20-21	1,46276	19,574	20,255	21,02	22,185	24,078
22-23	1,377	22,754	23,47	24,845	25,855	26,746
24-25	1,85999	25,964	26,7825	29,145	29,815	31,297
26-27	2,43409	29,19	30,33	31,67	34,465	35,326
28-29	1,9664	32,302	33,55	35,63	36,465	38,224
30-31	2,29094	36,453	37,185	38,48	40,575	43,069
32-33	1,68808	41,38	42,43	44,39	45,17	46,132
34-35	2,73636	43,58	43,72	44,65	48,04	50,8

Tabla 21. Percentiles para DTC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro transverso del cerebelo y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$DTC = -14,407 + 1,76 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro transverso del cerebelo y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

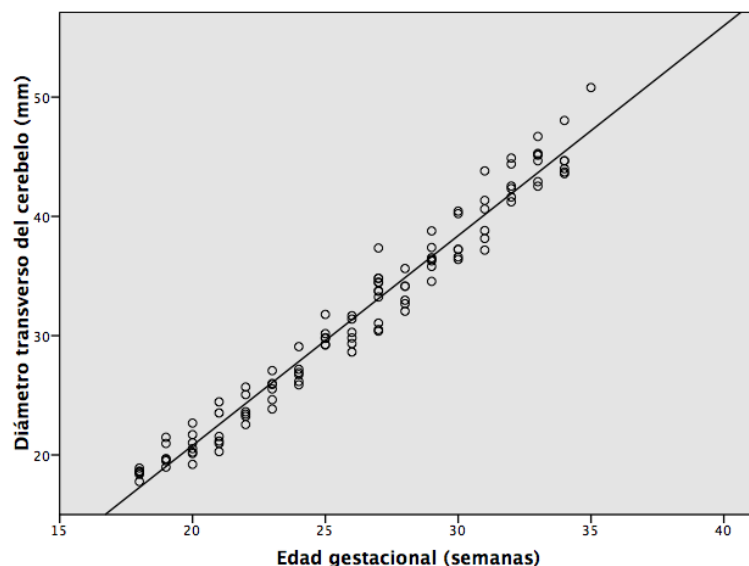


Fig 106. Diámetro tranverso del cerebelo a lo largo de la gestación.

6.13. DIÁMETRO ANTEROPOSTERIOR DE LA CISTERNA MAGNA

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro anteroposterior de la cisterna magna (CM) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,96969	3,335	3,9525	4,81	5,4175	6,229
20-21	0,96059	4,008	4,365	4,94	5,85	6,81
22-23	1,13955	4,502	4,7375	5,615	7,055	7,41
24-25	1,33144	4,695	5,2975	6,22	7,38	8,591
26-27	1,11817	5,106	5,78	6,58	7,57	8,392
28-29	0,81245	5,804	6,085	7,23	7,765	7,996
30-31	0,89535	5,472	6,15	6,915	7,5675	8,298
32-33	1,16828	5,31	6,315	7,48	8,21	8,724
34-35	1,01282	6,02	6,375	7,535	8,3925	8,8

Tabla 22. Percentiles para CM a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro anteroposterior de la cisterna magna y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CM = 1,907 + 0,169 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro anteroposterior de la cisterna magna y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

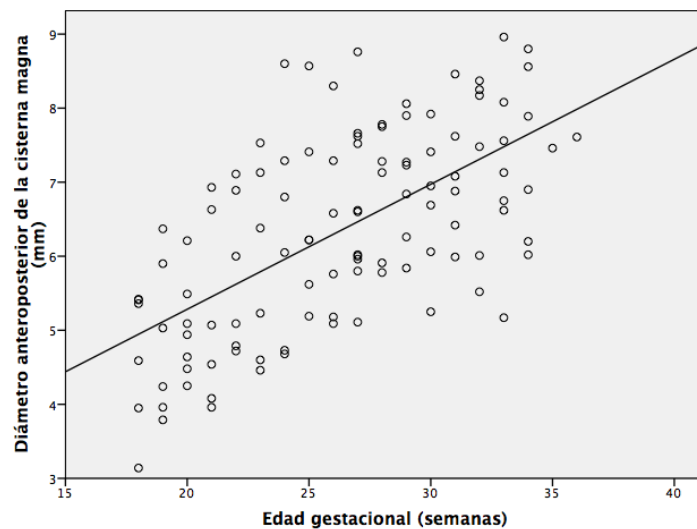


Fig 107. Diámetro anteroposterior de la CM a lo largo de la gestación.

6.14. ÁREA DEL HEMISFERIO CEREBELOSO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el área del hemisferio cerebeloso (AHC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,07758	0,516	0,5525	0,615	0,6775	0,745
20-21	0,1041	0,624	0,74	0,79	0,865	0,962
22-23	0,09802	0,968	1,02	1,12	1,225	1,237
24-25	0,10446	1,262	1,3525	1,43	1,4875	1,596
26-27	0,20751	1,538	1,57	1,81	1,915	2,132
28-29	0,234	1,964	2,035	2,14	2,405	2,638
30-31	0,28173	2,185	2,4025	2,635	2,765	3,076
32-33	0,22388	2,924	3,05	3,26	3,34	3,618
34-35	0,15879	3,34	3,38	3,45	3,66	3,71

Tabla 23. Percentiles para AHC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica área del hemisferio cerebeloso y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$AHC = -3,096 + 0,189 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables área del hemisferio cerebeloso y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

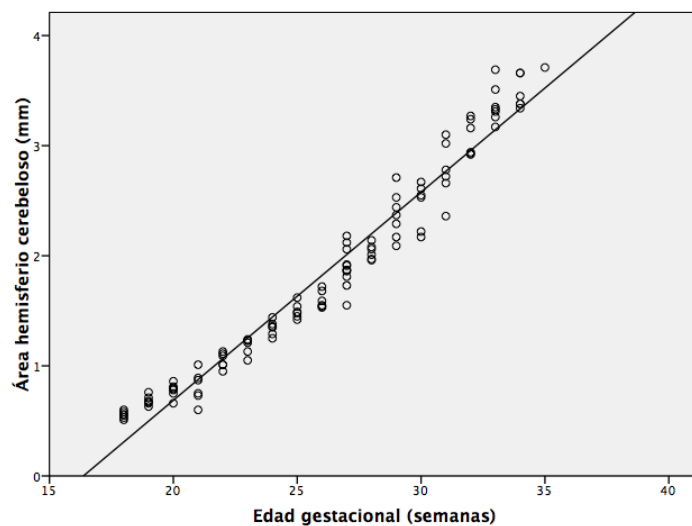


Fig 108. Área hemisferio cerebeloso a lo largo de la gestación.

6.15. CIRCUNFERENCIA DEL HEMISFERIO CEREBELOSO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la circunferencia del hemisferio cerebeloso (CHC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	1,73902	25,542	26,3525	27,79	29,105	30,689
20-21	2,10646	27,946	30,565	31,53	33,05	34,802
22-23	1,64667	34,936	35,8225	37,575	39,24	39,432
24-25	1,49914	40,159	41,2625	42,365	43,3125	44,815
26-27	5,17266	40,966	44,145	46,62	48,96	51,804
28-29	2,94302	49,68	50,375	51,86	55,045	58,15
30-31	3,09753	52,443	54,925	57,585	59,075	62,165
32-33	2,21339	60,608	61,89	64,04	64,775	67,456
34-35	1,56169	64,77	65,49	66,19	67,83	69,14

Tabla 24. Percentiles para CHC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica circunferencia del hemisferio cerebeloso y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CHC = -20,147 + 2,546 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables circunferencia del hemisferio cerebeloso y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

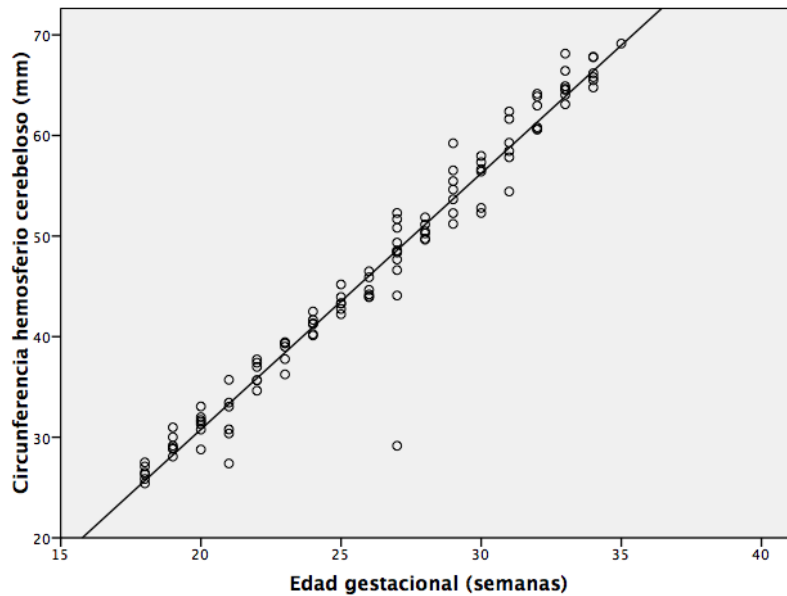


Fig 109. Circunferencia hemisferio cerebeloso a lo largo de la gestación.

6.16. DIÁMETRO ANTEROPOSTERIOR DEL CUARTO VENTRÍCULO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo (DAP CV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,74811	1,27	1,69	1,97	2,94	3,25
20-21	0,36189	1,47	1,57	1,93	2,14	2,54
22-23	0,61464	2,06	2,1725	2,805	3,155	3,77
24-25	0,45365	1,98	2,32	2,63	2,79	3,42
26-27	0,66448	1,77	2,15	2,84	3,27	3,632
28-29	0,4996	2,17	2,445	3	3,245	3,72
30-31	1,27745	2,199	2,88	4,42	5,035	5,902
32-33	0,58468	2,9	3,24	3,55	3,935	4,84
34-35	1,20325	2,26	2,5525	3,445	4,6975	5,56

Tabla 25. Percentiles para DAP CV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión exponencial ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$DAP\ CV = 0,927 + 0,042 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión exponencial.

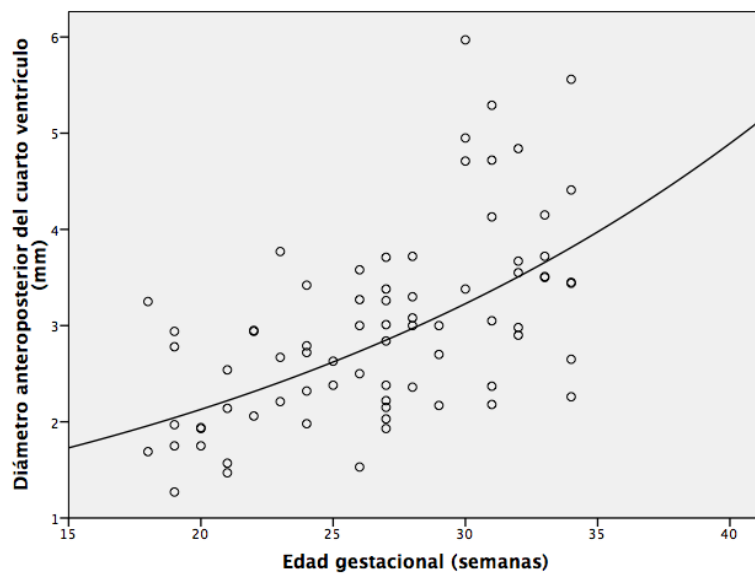


Fig 110. Diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo a lo largo de la gestación.

6.17. DIÁMETRO TRANSVERSO DEL CUARTO VENTRÍCULO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro transverso del cuarto ventrículo (DT CV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,91527	2,05	2,46	2,86	4,12	4,45
20-21	0,76413	2,67	2,82	3,28	3,85	4,93
22-23	0,12442	3,85	3,8725	3,965	4,095	4,14
24-25	0,54234	3,26	3,53	3,94	4,28	4,9
26-27	1,19331	2,252	3,13	3,8	5,34	5,614
28-29	1,0157	2,71	4,495	5,105	5,5625	6,02
30-31	1,52769	3,314	4,895	5,725	6,7	8,656
32-33	1,13498	2,89	3,605	5,03	5,71	6
34-35	0,70585	5	5,435	5,71	6,495	7,05

Tabla 26. Percentiles para DT CV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro transverso del cuarto ventrículo y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa así:

$$DT\ CV = 0,004 + 0,165 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro transverso del cuarto ventrículo y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos, el modelo de regresión lineal.

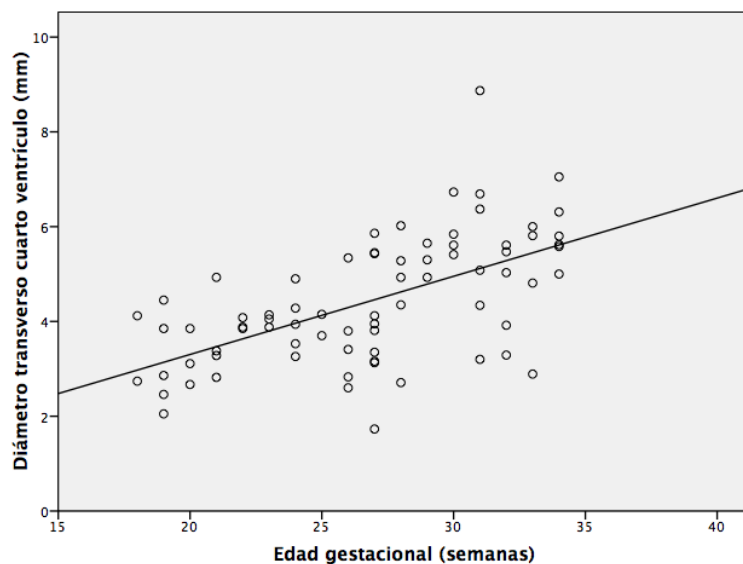


Fig 111. Diámetro transverso del cuarto ventrículo en la gestación.

6.18. LONGITUD DEL CUERPO CALLOSO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la longitud del cuerpo calloso (LCC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	2,20091	11,08	12,97	15,49	16,7675	17,15
20-21	1,81306	18,116	18,7475	19,28	20,9225	23,921
22-23	1,78596	23,18	24,04	25,68	26,3	28,64
24-25	2,0941	27,306	28,28	29,18	31,08	33,512
26-27	1,98419	31,61	33,485	34,15	36,3975	37,701
28-29	1,15737	34,118	34,97	36,29	37,0075	37,51
30-31	1,42795	34,64	36,08	37,83	38,3825	38,768
32-33	1,45696	37,414	38,11	39,74	40,81	41,484
34-35	2,0398	37,37	39,755	41,69	42,695	43,01

Tabla 27. Percentiles para LCC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica longitud del cuerpo calloso y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$LCC = -11,879 + 1,627 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables longitud del cuerpo calloso y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

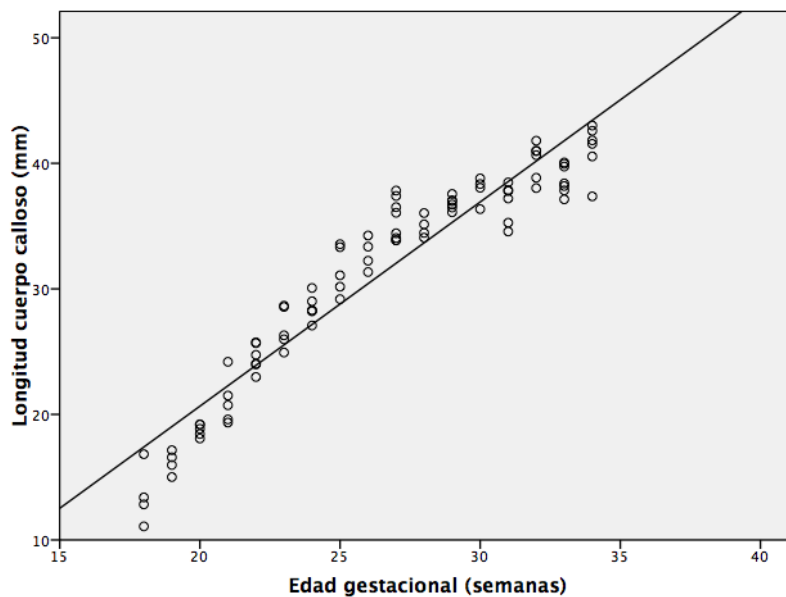


Fig 112. Longitud del cuerpo calloso a lo largo de la gestación.

6.19. ANCHO DEL CUERPO CALLOSO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del cuerpo calloso (ACC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles y desviación estándar estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,08383	3,87	3,945	4,045	4,0825	4,09
20-21	0,35306	4,182	4,3125	4,625	4,98	5,148
22-23	0,18095	4,96	5,12	5,31	5,39	5,53
24-25	0,22415	5,67	5,735	5,99	6,195	6,26
26-27	0,36126	5,724	6,245	6,44	6,735	6,83
28-29	0,66499	5,738	6,34	6,71	7,38	7,788
30-31	0,63546	6,08	6,2425	6,815	7,22	8,03
32-33	0,25486	6,682	6,73	6,875	6,965	7,444
34-35	0,24419	7,05	7,1325	7,19	7,475	7,73

Tabla 28. Percentiles para ACC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica ancho del cuerpo caloso y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$ACC = 0,836 + 0,197 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables ancho del cuerpo caloso y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

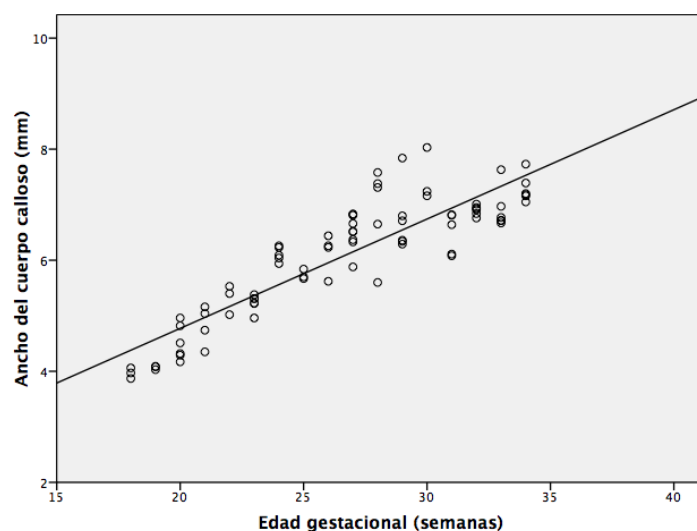


Fig 113. Ancho del cuerpo caloso a lo largo de la gestación.

6.20. GROSOR DEL CUERPO CALLOSO

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el grosor del cuerpo calloso (GCC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,14967	0,99	1,0125	1,14	1,2575	1,4
20-21	0,19771	1,36	1,3825	1,565	1,73	1,889
22-23	0,25401	1,481	1,7675	2,025	2,1275	2,261
24-25	0,36866	1,38	1,495	2,025	2,23	2,29
26-27	0,42947	1,132	1,615	1,99	2,135	2,496
28-29	0,38174	1,346	1,73	1,9	2,06	2,672
30-31	0,46531	1,23	1,4525	2,115	2,3175	2,51
32-33	0,46471	1,303	1,815	2,31	2,44	2,722
34-35	0,33211	1,87	2,0125	2,125	2,6175	2,73

Tabla 29. Percentiles para GCC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica grosor del cuerpo calloso y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$GCC = 0,634 + 0,047 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables grosor del cuerpo calloso y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, el modelo de regresión lineal.

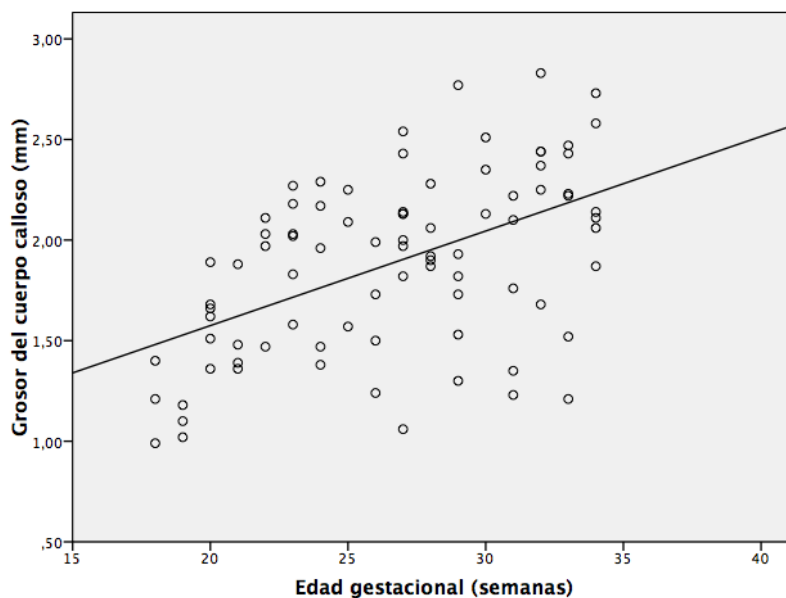


Fig 114. Grosor del cuerpo calloso a lo largo de la gestación.

6.21. ASTAS ANTERIORES DE LOS VENTRÍCULOS LATERALES

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor de las astas anteriores de los ventrículos laterales (AA VL) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino ($p=0,041$).

A continuación, se detallan los percentiles y desviación estándar estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,12104	0,83	0,84	1,02	1,075	1,08
20-21	0,27369	0,691	0,865	1,02	1,3125	1,497
22-23	0,11347	1,05	1,115	1,16	1,315	1,38
24-25	0,1673	1,14	1,14	1,43	1,47	1,56
26-27	0,39596	1,171	1,43	1,57	1,6925	2,437
28-29	0,19799	1,378	1,49	1,69	1,86	1,916
30-31	0,30336	1,19	1,5425	1,765	1,96	2,17
32-33	0,33302	1,123	1,2375	1,45	1,8475	2,092
34-35	0,29885	1,49	1,55	1,81	2,1125	2,27

Tabla 30. Percentiles para AA VL a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica astas anteriores de los ventrículos laterales y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$AA\ VL = 0,154 + 0,049 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables astas anteriores de los ventrículos laterales y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

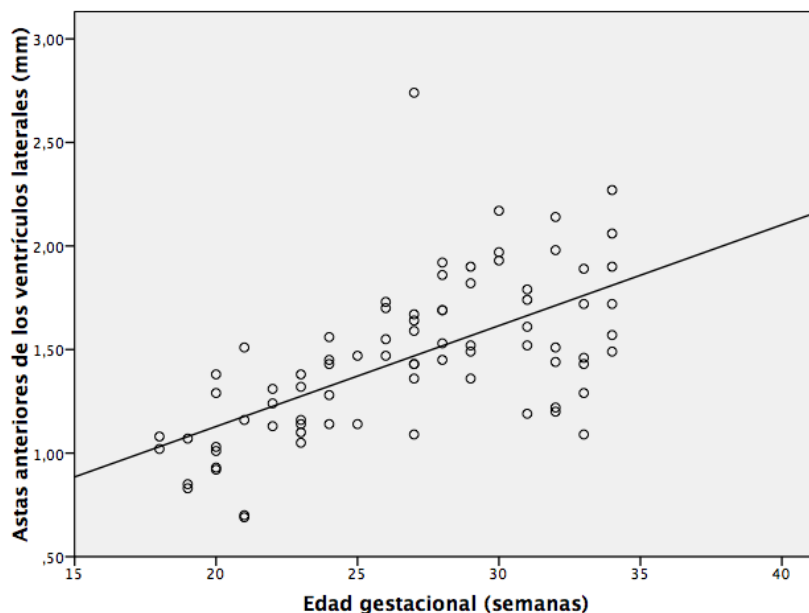


Fig 115. Astras anteriores de los VL a lo largo de la gestación.

6.22. DIÁMETRO ANTEROPOSTERIOR DE LA PROTUBERANCIA

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro anteroposterior de la protuberancia (P) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas, así como la desviación estándar para cada edad.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	1,02725	4,82	5,2	6,63	7,41	7,48
20-21	0,68725	6,428	6,57	7,04	7,61	8,548
22-23	0,50699	7,5	7,98	8,52	8,91	9,03
24-25	0,30771	9,06	9,215	9,6	9,765	9,94
26-27	0,24038	10,16	10,47	10,52	10,75	10,93
28-29	0,65654	10,29	10,44	11,205	11,7775	11,98
30-31	0,48635	12,14	12,25	12,45	13,03	13,48
32-33	0,42493	12,595	12,8175	13,165	13,515	13,88
34-35	0,60426	12,74	13,45	13,57	13,79	14,77

Tabla 31. Percentiles para protuberancia a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro anteroposterior de la protuberancia y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$P = -2,585 + 0,486 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro anteroposterior de la protuberancia y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

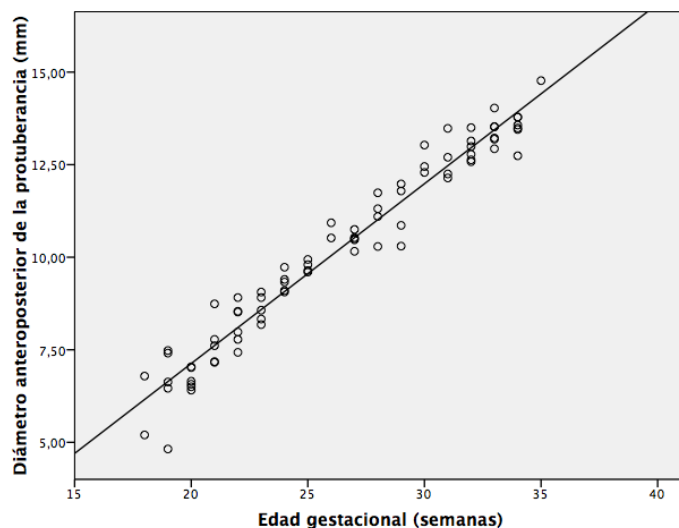


Fig 116. Diámetro anteroposterior de la protuberancia en la gestación.

6.23. ALTURA DEL VÉRMIX

En cuanto a la presencia del vérnix, dicha estructura se identifica ecográficamente en el 100% de los casos estudiados.

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la altura del vérnix (ALV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,76901	7,96	8,15	9,28	9,63	9,78
20-21	1,41565	9,321	9,895	10,39	11,2725	13,708
22-23	0,95458	10,874	11,62	12,29	12,5	13,966
24-25	1,32307	12,901	13,285	13,94	15,5475	16,713
26-27	1,88577	14,062	15,415	16,33	17,7125	19,999
28-29	1,08203	16,874	17,165	17,52	18,275	20,339
30-31	1,46402	17,35	17,85	19,06	19,8	22,18
32-33	1,14344	18,158	19,1025	19,825	20,2075	21,919
34-35	0,98155	19,32	20,32	21,33	21,85	22,14

Tabla 32. Percentiles para ALV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica altura del vérnix y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$ALV = -5,187 + 0,787 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables altura del vérnix y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta, el modelo de regresión lineal.

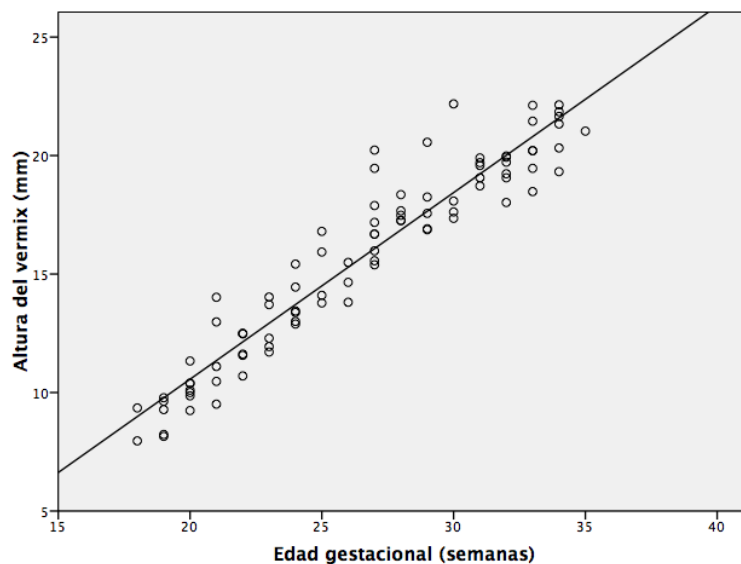


Fig 117. Altura del vórmix a lo largo de la gestación.

6.24. DIÁMETRO ANTEROPOSTERIOR DEL VÉRMIX

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el diámetro anteroposterior del vórmix (DAPV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,89711	6,97	7,14	7,88	8,39	9,51
20-21	0,84744	8,186	8,94	9,295	9,795	10,995
22-23	1,11234	9,472	10,63	11,36	11,89	13,24
24-25	0,98303	10,758	11,1075	12,745	13,0625	13,286
26-27	1,59741	13,592	14,2525	15,485	16,5675	18,371
28-29	1,38315	14,098	14,86	16,705	17,425	17,614
30-31	1,58164	16,45	16,915	17,87	19,57	20,76
32-33	1,09719	17,044	17,4575	18,375	19,44	20,224
34-35	0,33002	18,87	19,02	19,09	19,42	19,81

Tabla 33. Percentiles para DAPV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica diámetro anteroposterior del vérmix y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$DAPV = -6,045 + 0,77 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables diámetro anteroposterior del vérmix y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se, que en este caso es de regresión lineal.

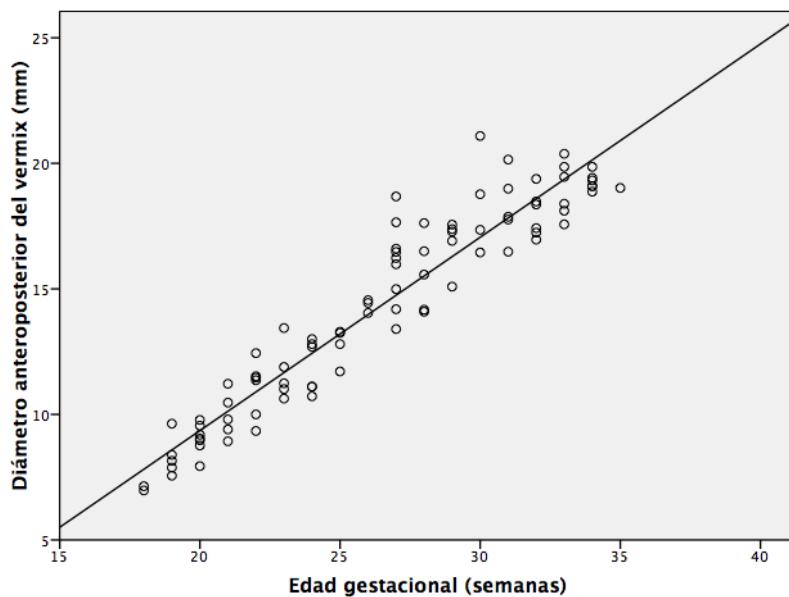


Fig 118. Diámetro anteroposterior del vérmix a lo largo de la gestación.

6.25. ÁREA DEL VÉRMIX

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el área del vérmix (ARV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles y desviación estándar estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,09494	0,45	0,51	0,52	0,64	0,71
20-21	0,16604	0,658	0,7025	0,74	0,845	1,168
22-23	0,11848	0,876	1	1,12	1,21	1,234
24-25	0,1341	1,179	1,2825	1,34	1,4875	1,594
26-27	0,397	1,565	1,76	2,02	2,2075	2,823
28-29	0,24981	1,958	2,09	2,245	2,4375	2,778
30-31	0,44554	2,34	2,39	2,73	3,025	3,52
32-33	0,29882	2,553	2,6175	2,855	2,9575	3,444
34-35	0,14092	2,93	3,14	3,17	3,28	3,32

Tabla 34. Percentiles para ARV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica área del vérnix y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$ARV = -2,859 + 0,179 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables área del vérnix y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

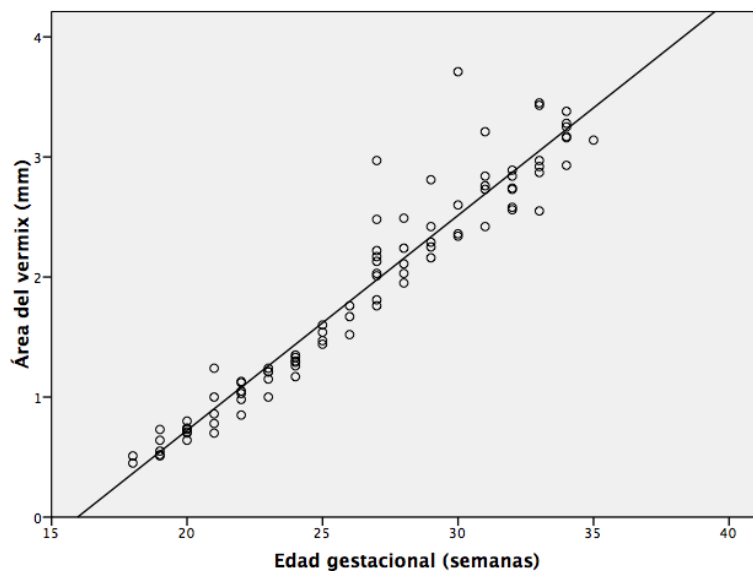


Fig 119. Área del vérnix a lo largo de la gestación.

6.26. CIRCUNFERENCIA DEL VÉRMIX

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la circunferencia del vérmix (CIV) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino ($p=0,048$).

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	2,19924	23,73	25,31	25,77	28,59	29,66
20-21	3,1646	28,706	29,945	30,535	32,585	38,637
22-23	2,03687	33,508	35,47	37,63	39,28	39,534
24-25	2,15137	38,714	40,2725	41,315	43,51	45,238
26-27	4,78652	44,379	47,1325	50,375	53,1075	59,544
28-29	2,80278	49,992	51,5175	53,075	55,36	59,326
30-31	4,56975	54,28	54,93	58,68	61,67	65,56
32-33	3,05285	56,714	57,4875	60,04	61,02	65,902
34-35	1,57267	60,71	63,12	64,07	64,67	65,35

Tabla 35. Percentiles para CIV a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica circunferencia del vérmix y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$CIV = -17,793 + 2,456 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables circunferencia del vérmix y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta, que en este caso es de regresión lineal.

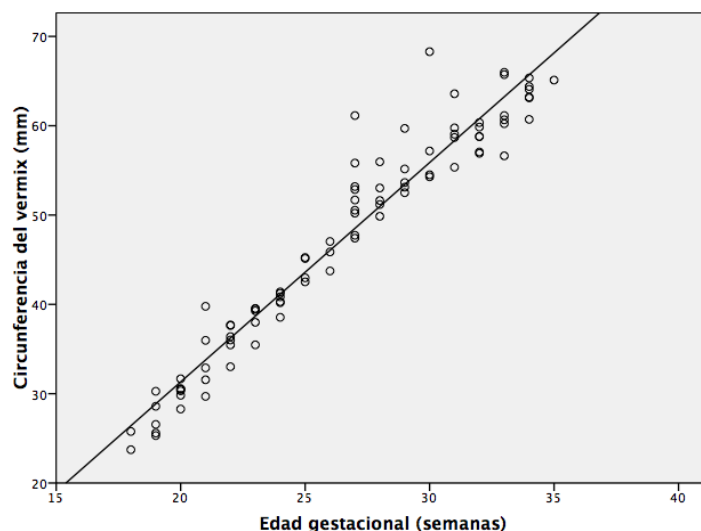


Fig 120. Circunferencia del vérnix a lo largo de la gestación.

6.27. ESPACIO SUBARACNOIDEO CRÁNEOCORTICAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la medida del espacio subaracnoideo cráneoocortical (ECC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles y desviación estándar estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,51543	2,71	2,7375	3,125	3,7075	3,8
20-21	0,96402	2,82	2,82	3,21	4,9	5,11
22-23	1,25491	2,162	3,005	3,845	5,285	5,498
24-25	1,1512	2,8	3,865	5,29	5,6125	6,3
26-27	1,42528	2,216	2,59	4,09	5	6,354
28-29	1,60958	2,77	3,18	4,15	6,44	6,67
30-31	0,89694	2,77	3,4225	3,91	4,4575	5,53
32-33	1,67482	2,66	3,3425	4,82	5,6575	7,6

Tabla 36. Percentiles para ECC a lo largo de la gestación.

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables espacio subaracnoideo cráneoocortical y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a

los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión cuadrática ($p=0,05$).

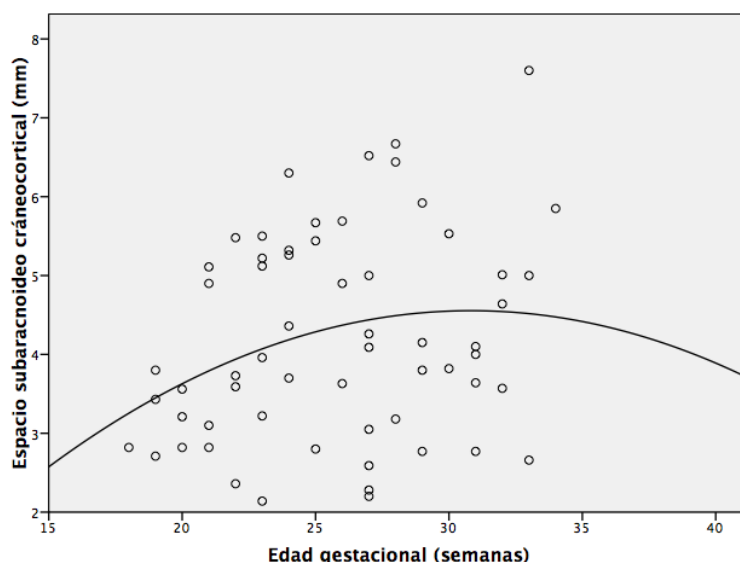


Fig 121. Espacio subaracnoideo cráneo cortical a lo largo de la gestación.

6.28. ESPACIO SUBARACNOIDEO SENOCORTICAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la medida del espacio subaracnoideo senocortical (ESC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,3086	1,68	1,68	2,17	2,2	2,25
20-21	0,55706	1,6	2,2	2,555	3,0475	3,19
22-23	1,21331	1,69	1,7875	2,655	4,125	4,836
24-25	0,88918	2,06	2,7425	3,75	4,2825	4,55
26-27	1,00213	1,07	1,55	2,78	2,99	4,19
28-29	1,35084	1,71	1,98	2,58	4,78	5,15
30-31	1,01743	1,77	1,9	2,3	3,53	4,34
32-33	0,85121	1,85	1,955	3,125	3,78	3,18

Tabla 37. Percentiles para ESC a lo largo de la gestación.

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables espacio subaracnoideo senocortical y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión cuadrática sin ser estadísticamente significativo ($p=0,3$).

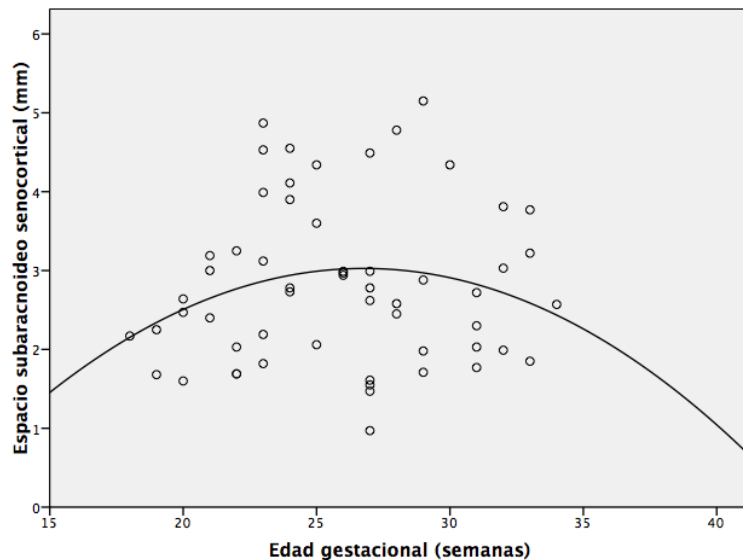


Fig 122. Espacio subaracnoideo senocortical a lo largo de la gestación.

6.29. ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IP ACM) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino ($p=0,001$).

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0,01$) que se representa de la siguiente forma:

$$IP\ ACM = 1,305 + 0,011 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media y edad gestacional para el conjunto de datos

estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta, que es el modelo de regresión lineal.

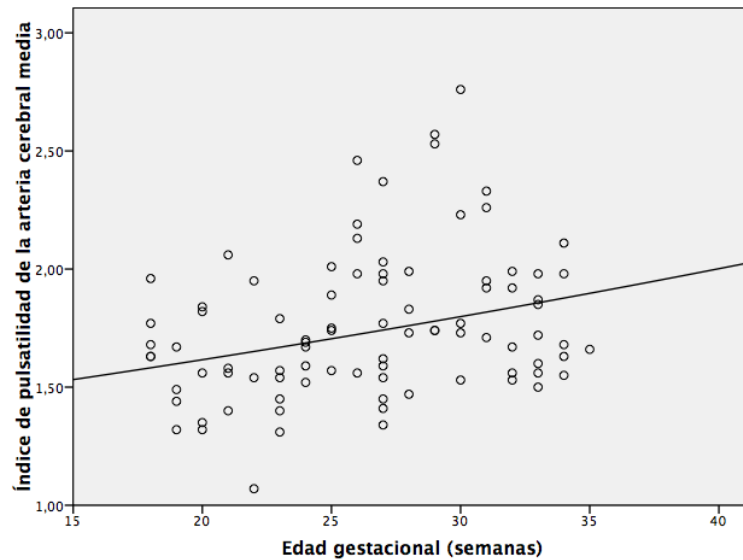


Fig 123. IP de la ACM a lo largo de la gestación.

6.30. ÍNDICE DE RESISTENCIA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de resistencia de la arteria cerebral media (IR ACM) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino ($p=0,003$).

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica índice de resistencia de la arteria cerebral media y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0,03$) que se representa así:

$$IR\ ACM = 0,738 + 0,004 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables índice de resistencia de la arteria cerebral media y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

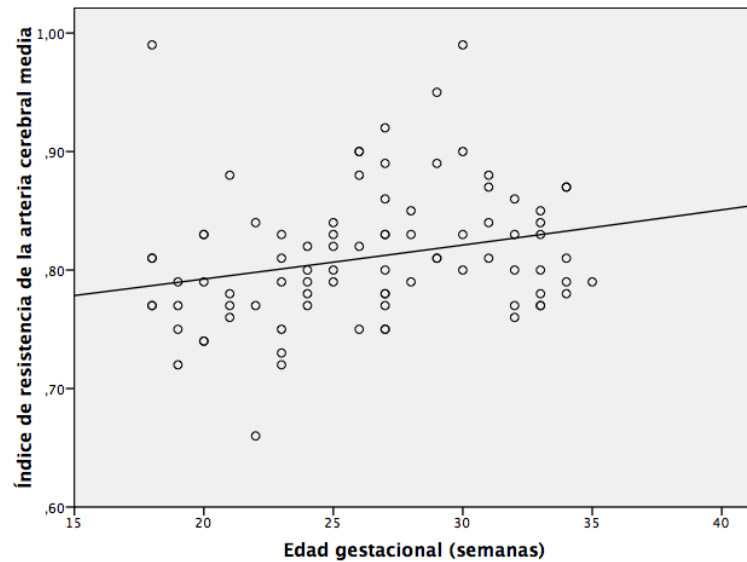


Fig 124. IR de la ACM a lo largo de la gestación.

6.31. VELOCIDAD PICO SISTÓLICA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media (VPS ACM) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media y la edad gestacional, se obtiene la siguiente ecuación de regresión exponencial ($p=0$):

$$VPS\ ACM = 6,108 + 0,061 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión exponencial.

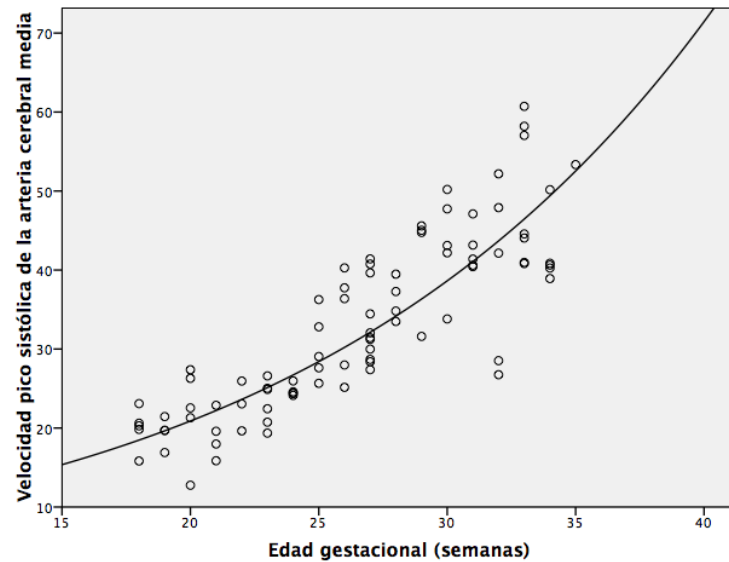


Fig 125. VPS de la ACM a lo largo de la gestación.

6.32. VOLUMEN INTRACRANEAL

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen intracraneal (VIC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales, así como la desviación estándar para cada edad gestacional.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	8,32505	29,998	32,08	39,47	50,62	51,318
20-21	7,96319	52,11	53,93	58,24	69,21	72,522
22-23	8,85371	66,295	78,4675	85,23	90,3275	92,915
24-25	13,21215	103,57	105,9475	113,215	124,9375	142,563
26-27	25,24996	120,988	128,46	155,29	169,76	193,614
28-29	22,7433	171,168	186,66	204,58	214,36	246,11
30-31	24,85501	206,57	223,16	225,4	256,98	265,32
32-33	26,82566	240,936	264,09	280,79	306,25	320,954
34-35	21,50254	288,93	305,28	334,07	341,85	343,33

Tabla 38. Percentiles para VIC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica volumen intracraneal y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal ($p=0$) que se representa de la siguiente forma:

$$VIC = -315,79 + 18,15 \times EG$$

En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables volumen intracraneal y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión lineal.

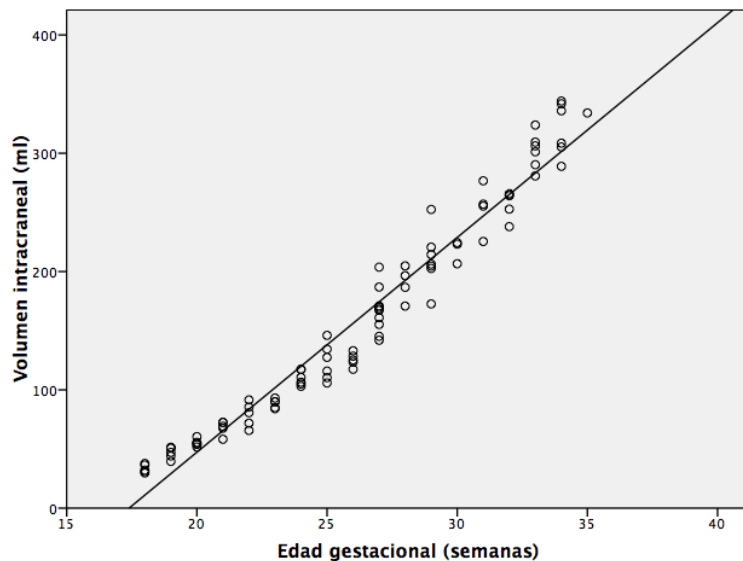


Fig 126. Volúmen intracraneal a lo largo de la gestación.

6.33. VOLUMEN CEREBELAR

No se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen cerebelar (VC) entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino.

A continuación, se detallan los percentiles y desviación estándar estimados para cada edad gestacional en semanas gestacionales.

EG	SD	Percentil				
		10	25	50	75	90
18-19	0,20398	0,83	0,97	1,13	1,37	1,398
20-21	0,42977	1,276	1,47	1,79	2,19	2,62
22-23	0,61953	1,865	2,5175	2,725	3,3025	3,952
24-25	0,58438	3,216	3,465	4,2	4,5125	4,894
26-27	0,78666	4,044	4,35	5,02	5,72	6,384
28-29	0,96091	5,424	6,02	6,94	7,32	8,532
30-31	1,17296	6,43	7,45	8,11	8,35	9,44
32-33	1,0895	8,23	9,07	9,55	10,775	11,28
34-35	1,35669	9,98	10,495	11,56	13,1	13,16

Tabla 39. Percentiles para VC a lo largo de la gestación.

En cuanto a la relación que se establece entre la variable ecográfica volumen cerebelar y la edad gestacional, se obtiene una ecuación de regresión lineal con una $R^2 = 0,93$ y una $p=0$, que se representa de la siguiente forma:

$$VC = -11,532 + 0,648 \times EG$$

Se obtiene, del mismo modo, la ecuación de regresión cuadrática, con un mejor ajuste, siendo $R^2 = 0,95$, y con una $p=0$. En esta, constante = 2,13, $b_1 = -0,44$, $b_2 = 0,02$. En la figura aparece reflejada la representación gráfica, a través del diagrama de dispersión, que muestra los valores de las variables volumen cerebelar y edad gestacional para el conjunto de datos estudiados. Así mismo, se superpone la línea que representa el modelo que mejor se ajusta a los datos contemplados en el estudio, que en este caso es el modelo de regresión cuadrática.

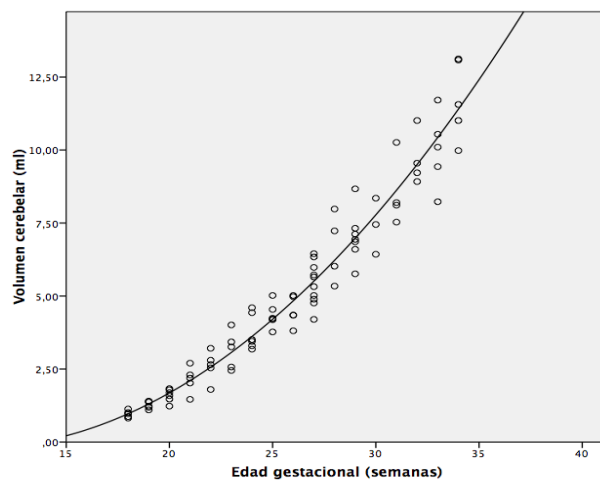


Fig 127. Volúmen cerebelar a lo largo de la gestación.

6.34. CISURAS Y SU MORFOLOGÍA

Respecto a la cisura de Silvio, se describe su evolución de tres modos, en función del grado de operculización que experimente la ínsula. La morfología aplanada o no angulada se identifica en dos pacientes en semana 18. La morfología en ángulo obtuso se identifica en los fetos comprendidos entre las semanas 18 y 25. La morfología en ángulo agudo empieza a identificarse en fetos a partir de la semana 23 de gestación en adelante.

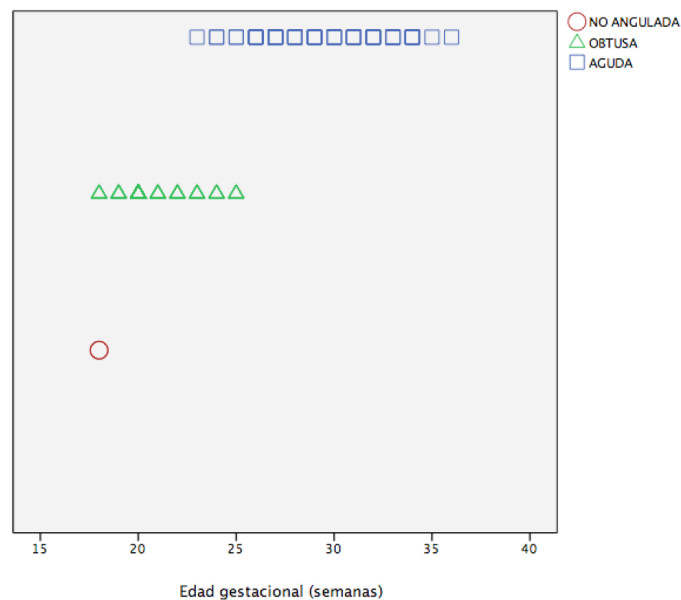


Fig 128. Morfología de la cisura de Silvio según la edad gestacional.

La cisura parietooccipital se identifica en la mayor parte de los fetos a partir de semana 18 (habiendo 2 casos en los que no se logra visualizar en semana 18 y 1 caso en semana 19) y en todos los casos a partir de semana 20 de gestación.

6.35. GIRO HIPOCAMPAL

El giro hipocampal puede ser determinado ecográficamente en la totalidad de los casos estudiados en este trabajo, es decir, en el 100% de los fetos.

6.36. TÁLAMOS

El tálamo se identifica de manera ecográfica en el 100% de los casos.

6.37. GLOMUS DEL PLEXO COROIDEO

El glomus se identifica con normalidad en todos los casos incluidos en el presente estudio.

6.38. VALIDEZ EXTERNA

Una vez obtenidos todos los resultados de la muestra objeto de nuestro trabajo, se pretende realizar un análisis comparativo. La finalidad es determinar la relación de los resultados de nuestras tablas con los parámetros extraídos de otras etnias en poblaciones diferentes, en función de la bibliografía conocida que versa sobre cada uno de ellos.

Con ello, se pretende verificar si una muestra puede proceder de una población en la cual la variable de interés presenta una media determinada. El procedimiento de análisis idóneo en este caso es una prueba t para una muestra, comparando medias, ya que permite contrastar hipótesis referidas a una media poblacional, en este caso de la bibliografía de referencia. Partiendo de nuestra muestra, a través de esta prueba podemos contrastar la hipótesis nula de igualdad de la muestra con respecto a la del trabajo del que se extrae. Para esto, tendríamos que conocer esa media, y no siempre puede suceder.

Respecto a nuestros parámetros, en el caso del diámetro transversal del cavum del septum pellucidum, así como en la medida de la cisura de Silvio, del área del hemisferio cerebeloso y en los espacios subaracnoideos cráneo cortical y senocortical, se han obtenido comparaciones de medias con valores de t que no han sido estadísticamente significativas. Por lo tanto, podemos mantener que las dos poblaciones deberían ser iguales para estas variables.

El resto de variables que han podido ser estudiadas en cuanto a diferencias de medias, son las siguientes: ancho del tercer ventrículo, diámetro transverso del cerebelo, diámetro anteroposterior de la cisterna magna, circunferencia del hemisferio cerebeloso, diámetro transverso del cuarto ventrículo, medidas del cuerpo calloso y las antas anteriores de los ventrículos laterales. En todas ellas, la comparación de medias mediante la *t* para una muestra ha determinado la existencia de diferencias significativas para las dos muestras, por lo que se rechaza la igualdad entre estas dos.

VII. DISCUSIÓN

La técnica de la neuronografía fetal básica y avanzada es ampliamente conocida a través de la literatura, partiendo de la estandarización de los planos propuesta por Timor-Tritch en 1996 hasta llegar a las guías descritas por la ISUOG en los últimos años (168,181). También queda patente la importancia de conseguir dichos planos con la finalidad de poder obtener gráficas y tablas útiles desde el punto de vista de la aplicabilidad clínica (182–184).

Se presentan en este estudio las tablas de normalidad de diferentes estructuras cerebrales de interés, incluyendo volúmenes, determinando los percentiles de cada una de ellas en función de la edad gestacional. El percentil indica el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo de observaciones (185). La utilidad de los percentiles es delimitar la normalidad en el crecimiento de la estructuras cerebrales en fetos normales de gestaciones únicas a lo largo de la gestación en la población española. La ventaja de disponer de estas tablas es la de tener a nuestro alcance una herramienta útil a la hora de sospechar una patología neurosonográfica, ya que las estructuras cerebrales van evolucionando a lo largo de toda la gestación. Un ejemplo puede ser la medida del diámetro transversal del cerebelo a la hora de sospechar una hipoplasia cerebelosa. Así, Sari et al. propone en estos casos, la medida adicional de la circunferencia y área cerebelosas, de las cuales se ha obtenido las tablas oportunas (165).

Otro aspecto positivo de las tablas de percentiles es la posibilidad de valorar el tamaño de las estructuras cerebrales en un momento de la gestación, y por tanto será útil la consulta de dicha medida en las tablas para poder valorar la normalidad o posibilidad de alteración para cada caso, como por ejemplo a la hora de identificar con objetividad tamaños ventriculares anormales en una determinada edad gestacional, y poder hacer un seguimiento correcto. Estas tendencias ya han sido descritas por Sondhi et al en 2008, aunque en este caso en población de origen hindú (61).

Así pues, se destaca la importancia de la obtención de tablas donde la población debe ser similar a la existente en el ámbito clínico en el que deben ser usadas, pasando por la individualización de las medidas neurosonográficas a partir de la obtención de pacientes de etnia caucásica en la población

española y fetos diferenciados por edad gestacional. De hecho, debemos destacar en este punto el trabajo de Figueras et al, donde se analizaron varios factores que pudiesen afectar al peso al nacimiento, y se determinó que los neonatos de otras etnias tenían pesos al nacimiento diferentes a los de la población española (171).

Nuestro estudio aporta varios aspectos nuevos a los estudios publicados con anterioridad respecto a tablas de normalidad. En primer lugar, es un estudio que incluye ecuaciones de regresión y tablas para más parámetros que en estudios previos. El trabajo de Achiron (67), que incluye 258 fetos, sólo describe las tablas para tres parámetros relacionados con el cuerpo calloso: anchura, grosor y longitud. Otro estudio de Sondhi, que establece nomogramas de referencia para medidas intracraneales, alcanza a describir 5 parámetros de interés, entre los que se encuentran el ancho de las astas anteriores de los ventrículos laterales o el ancho del tercer ventrículo (61).

Otro de los aspectos que nuestro trabajo aporta a la literatura existente es la ampliación del tamaño muestral a muchos de los estudios previos. Respecto a las tablas de normalidad a lo largo de la gestación del vérmix cerebeloso, Malinger realiza en 2001 un estudio con 101 fetos entre semana 21 y 39 de gestación en el que describe 4 parámetros de interés. En cuanto a nuestro estudio, se obtienen tablas con un tamaño muestral más amplio e incluyendo más parámetros a parte de los del trabajo previo. Es decir, que incluye diámetro anteroposterior del vérmix, altura del vérmix, circunferencia del vérmix y área del vérmix (70). Respecto a los parámetros tridimensionales, también se aporta desde nuestro estudio un mayor tamaño muestral respecto a la literatura previa, donde encontramos tablas de percentiles para el volumen del cerebelo en el estudio de De Barros, que incluye 69 fetos sanos (186) o las tablas para el volumen cerebral total elaboradas en el trabajo de Roelfsema en 2003, que incluye 68 fetos sanos (187).

Debemos destacar la importancia del origen de la muestra de nuestro estudio, ya que está constituida exclusivamente por gestantes españolas. Por el contrario, la mayoría de los trabajos publicados referentes a la normalidad en neurosonografía fetal pertenecen a muestras extraídas de población

anglosajosa, americana u oriental. Algunos ejemplos son los trabajos de Malinger en población de Israel (41,188), los de Timor-Tritsch de muestras extraídas de población estadounidense (173,182) o los de Chang procedentes de población taiwanesa (189). Cabe destacar la importancia de las diferencias étnicas en el tamaño de determinadas estructuras fetales. Así pues, en múltiples estudios queda reflejada la comparación entre etnias de diferentes estructuras como pueden ser las dependientes de la biometría fetal. En algunos de ellos, se alcanza a demostrar diferencias estadísticamente significativas, como puede ser el trabajo de Jacquemyn de 2000, en el que se la circunferencia cefálica de pacientes procedentes de población belga obedece a diferencias respecto a las medidas del mismo parámetro en pacientes marroquíes o turcas (190). Por lo tanto, nuestros resultados describen de forma más adecuada a la población de nuestro medio, evitándose de este modo el sesgo que pueda suponer el origen étnico en el momento de aplicar los resultados a nuestra práctica clínica habitual.

Respecto a nuestros parámetros, en el caso del diámetro transversal del cavum del septum pellucidum, así como en la medida de la cisura de Silvio, del área del hemisferio cerebeloso y en los espacios subaracnoideos cráneo cortical y senocortical, podemos mantener que las poblaciones son iguales para estas variables (no existen diferencias). Para el resto de variables que han podido ser estudiadas en cuanto a diferencias de medias, ha determinado la existencia de diferencias significativas para las dos muestras, por lo que se rechaza la igualdad entre estas dos. Llegado este punto, puede ampliarse la muestra para tratar de demostrar igualdad entre muestras, o corroborar estas diferencias.

Por otro lado, en nuestro trabajo representamos la evolución de cada estructura cerebral en función de la edad gestacional, estableciendo también la relación entre cada parámetro con la edad gestacional. La idea de poder diferenciar cada parámetro a lo largo de la edad gestacional se fundamenta en la importancia de los cambios neurosonográficos a lo largo de las diferentes semanas de embarazo, ya que el sistema nervioso central está sometido a importantes cambios estructurales desde las primeras semanas de gestación hasta las semanas siguientes al nacimiento del neonato. Es por ello que

autores como Achiron, en su estudio, reflejan el crecimiento del cuerpo calloso a lo largo de las semanas gestacionales para valorar la morfología a partir de su grosor y del ancho (67). En su trabajo de 2015, Egaña-Ugrinovic utiliza el tamaño del cuerpo calloso para monitorizar el potencial déficit de neurodesarrollo en fetos con retraso de crecimiento (191). Del mismo modo, Sherer (165) reporta la evolución del área, la circunferencia y el diámetro transversal del cerebelo a lo largo de la gestación, con el interés que puede tener la medición de estos parámetros en según qué edad gestacional a la hora de profundizar en el diagnóstico de una hipoplasia de hemisferio cerebeloso y buscar su causa (192–199). Así pues, la gran mayoría de parámetros tratados en nuestro estudio han mostrado relaciones considerablemente fuertes con la edad gestacional, y la mayor parte de ellas han sido estadísticamente significativas.

Otra posibilidad de estudio sería ajustando curvas Z-score a la biometría fetal, para trabajar con medidas que pueden salirse de la normalidad, es decir, pueden ser de utilidad a la hora de valorar el crecimiento de estructuras cerebrales de forma progresiva y ajustado a dicha biometría fetal. Sherer realiza la descripción de Z-scores para diámetro transversal, circunferencia y área cerebelar en su trabajo en base a más de 600 fetos, y sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (165). Para poder evaluar si estos Z-score son más precisos que las curvas de normalidad según edad gestacional para describir el crecimiento de determinadas estructuras cerebrales, se requiere la realización de más estudios, y con un diseño diferente.

Además, en nuestro trabajo se ha considerado de interés incluir la variable sexo fetal, ya que podría influir en el crecimiento de cada uno de los parámetros neurosonográficos. Desde el inicio, surge el planteamiento de que la mayor parte de las tablas de normalidad, como son las de pesos fetales estimados, están diferenciadas por sexos (171,200,201). Si los fetos varones son generalmente más grandes, durante su evolución en la gestación pueden presentar parámetros neurosonográficos también más grandes que los fetos femeninos. Por ello determinadas estructuras consideradas en el límite superior de la normalidad, podrían ser incluídas dentro de la normalidad gracias a tablas ajustadas por sexo y por edad gestacional. Nuestro estudio determina

diferencias estadísticamente significativas para las astas anteriores de los ventrículos laterales y para la circunferencia del vérmix, siendo mayores para los fetos de sexo masculino. También muestra diferencias para el IR y el IP de la ACM, siendo mayores para los fetos de sexo femenino. Respecto al resto de parámetros, no se puede afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre los fetos de sexo masculino frente a los fetos de sexo femenino. Otro de los parámetros que puede adquirir mayor interés clínico son las astas posteriores de los ventrículos laterales, estudiadas de forma rutinaria en la ecografía morfológica de la semana 20, y cuyos valores de normalidad podrían variar en función del sexo y ser de importancia a la hora de trabajar en el diagnóstico de ventriculomegalias leves. Respecto a su valor en semana 20, podemos decir que la media en fetos varones es de 6,50 mm, y en fetos femeninos es de 5,87 mm, pero en cambio no se encuentran diferencias a lo largo de la gestación entre sexos. Se necesitan, por tanto, más estudios y con mayor tamaño muestral para comprobar estas observaciones y poder ampliar los resultados.

En este estudio, además, podemos reflejar coincidencias con la literatura preexistente en lo que respecta a la correlación entre la mayoría de parámetros neurosonográficos y la edad gestacional. Nuestro trabajo apoya con relaciones lineales los resultados de trabajos como el de Malinger referido a la correlación entre el diámetro anteroposterior del vérmix y la edad gestacional (70) o el de Achiron entre longitud, anchura y grosor del cuerpo caloso y la edad gestacional (67). Encontramos otros modelos de correlación respaldados en la literatura, como son los correspondientes a las medidas cerebelares, ya que todos ellos son coincidentes con los de nuestro trabajo, de tipo lineal y con muy buen ajuste. Así, Sherer en su trabajo de 2007 describe estos modelos a partir de una muestra de 651 fetos, obteniendo también las correspondientes ecuaciones de regresión (165). También debemos referirnos en nuestro trabajo a parámetros como el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo, donde el modelo de regresión más ajustado es el exponencial, de forma no coincidente con el trabajo de Goldstein, quien describe un modelo de regresión lineal, realizado en base a 299 pacientes (62). En cuanto al espacio subaracnoideo, el modelo de regresión al que mejor se ajusta la relación con la edad gestacional

es no lineal, de forma estadísticamente significativa para el craneocortical, de la misma manera que lo apoya el trabajo de Malinger realizado en 2000, pero incluyendo únicamente 80 fetos, es decir, con una muestra menor a la de nuestro trabajo (68). En conclusión, nuestro estudio describe una relación lineal entre parámetros neurosonográficos y edad gestacional. Por tanto, como se ha comentado ya respecto a alguno de ellos, los únicos parámetros que no presentan esta relación son el peso fetal estimado, la VPS de la ACM y el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo (que presentan una relación exponencial), y el espacio subaracnoideo (que presenta una relación cuadrática).

En cuanto a los parámetros neurosonográficos tridimensionales, podemos ver cómo en nuestro estudio el volumen intracraneal presenta una relación lineal con la edad gestacional, con muy buen ajuste, ya que dicho volumen obtiene una $R^2 = 0,96$, estadísticamente significativa. Las curvas de normalidad en estudios previos para volumen intracraneal describen relaciones lineales estadísticamente significativas con la edad gestacional, como puede destacarse en el trabajo de Roelfsema basado en una muestra de 68 fetos (72,187,202). La finalidad de establecer la medición de este parámetro radica en la importancia de la medida de la circunferencia cefálica y del estudio Doppler del flujo sanguíneo cerebral para mantener la preservación del tejido cerebral en los fetos con retraso de crecimiento (203,204). En nuestro trabajo, al referirnos a la relación del volumen del cerebelo con la edad gestacional, tras el análisis de regresión, el mejor ajuste se obtiene con una ecuación cuadrática, con $R^2 = 0,95$, siendo el resultado estadísticamente significativo. Así pues, este trabajo apoya los resultados de estudios sobre tablas de normalidad en volumen cerebelar fetal obtenido mediante neurosonografía 3D, como es el de Chang et al, en base a una muestra de 231 fetos sanos, y que fue probablemente el primero en publicar tablas de crecimiento normal en relación con este parámetro (189). En el trabajo de Chang, pues, la ecuación que mejor ajuste obtiene para la relación entre el volumen cerebelar y la edad gestación es también cuadrática.

En cuanto a la utilidad de la neurosonografía tridimensional en el diagnóstico prenatal respecto a otras técnicas de imagen, cabe destacar la

optimización de resultados comparados con los obtenidos en ecografía bidimensional tradicional, ya que la 3D aporta mejor visualización de las estructuras e información más completa de estructuras intracraneales (205). Es ampliamente reflejada en la literatura la importancia de la vía vaginal, siempre que sea posible, para una mejor visualización de las estructuras cerebrales (75,173,181,206). Por otra parte, cabe destacar la importancia de la resonancia magnética, ya que es una técnica no invasiva que añade calidad a la imagen, obteniéndose una detallada visualización del feto intraútero, evitando errores y ausencias de información asociadas a calidades bajas de imagen y sombras acústicas (172–174,205,207–209). Sin embargo, la captación de imágenes neurosonográficas vía vaginal y posterior procesamiento de volúmenes describe buenas correlaciones intraobservador e interobservador, y buena correlación con el resto de mediciones bidimensionales cerebrales, siendo además una técnica de menor coste y mayor accesibilidad para su uso en la práctica clínica habitual, cualidades que otras como la resonancia magnética no aportan (74,210–216). Así pues, en nuestro trabajo se obtiene un coeficiente de correlación intraclase muy elevado tanto para las mediciones bidimensionales como para las tridimensionales, por lo que se puede interpretar que existe una concordancia muy aceptable entre ambos observadores.

En referencia a las cisuras, cabe destacar la importancia de la evolución de estas a lo largo de la gestación para evidenciar así un proceso de maduración adecuado del cerebro. Destacamos la importancia de la cisura de Silvio, puesto que las alteraciones en la morfología de esta cisura asocian múltiples patologías del sistema nervioso central y también por la facilidad técnica a la hora de su valoración. En nuestro trabajo podemos evidenciar un adecuado cambio en su forma y en la operculización de la ínsula desde el lóbulo temporal y el parietal, del mismo modo que describe la literatura en poblaciones americanas (58,59,217). También se describe en el presente trabajo una aparición de la cisura parietooccipital similar a la existente en la literatura (58,218–220).

En conclusión, podemos decir que en el caso del diámetro transversal del cavum del septum pellucidum, la cisura de Silvio, el área del hemisferio cerebeloso y los espacios subaracnoideos craneocortical y senocortical, se

confirma la igualdad entre las poblaciones para estas variables, ya que no existen diferencias entre las poblaciones de la literatura y nuestra población. Para el resto de variables que han podido ser estudiadas, ha determinado la existencia de diferencias significativas para las dos muestras, por lo que se rechaza la igualdad entre estas dos a partir de la muestra de nuestro trabajo.

SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones que pueden ser objeto de discusión en nuestro estudio se encuentra el tamaño muestral. Existen estudios anteriores que se refieren a tamaños muestrales mayores, ya que uno de los mayores alcanza los 1483 fetos, consiguiendo reducir el error en las estimaciones de los percentiles que se puede haber visto incrementado en nuestro trabajo.

Entre las limitaciones que pueden ser objeto de discusión en nuestro estudio se encuentra un posible sesgo del estudio, como es el de selección, de tipo no respuesta, ya que la realización de las ecografías fue voluntaria, y el grado de motivación de los sujetos que han participado voluntariamente en la investigación puede variar sensiblemente en relación con otros sujetos. Así pues, las mujeres más controladas pueden haber estado más motivadas a participar en el estudio que otras que hayan desarrollado un proceso patológico y no se haya registrado en la historia clínica, puesto que las excluye. Ya que el muestreo de nuestro estudio es intencional, tratamos de controlar este sesgo mediante la restricción, limitando el intervalo de características de las pacientes incluídas en el estudio, y por tanto incluyendo sólo a aquellas que cumplan los criterios de inclusión y revisándolos al final del proceso (180,221–223).

Respecto al tamaño muestral, existen estudios anteriores que se refieren a tamaños muestrales mayores, consiguiendo reducir el error en las estimaciones de los percentiles. Aún así, también existen trabajos con tamaños muestrales menores, como se ha comentado con anterioridad.

La neurosonografía se ha realizado vía vaginal en la mayor parte de los casos, habiendo un 9% de los fetos en los que la ecografía se ha realizado vía abdominal, ya que el feto no ha conseguido presentarse en cefálica en ninguna

de las exploraciones ecográficas realizadas. Este hecho determina una limitación a la hora de registrar los parámetros a estudio de estas pacientes, sin haberse podido optimizar el estudio en estos casos. Cabe describir también que existe un discreto porcentaje en el que no se pudo obtener los volúmenes neurosonográficos (9,8% de las gestantes) por dificultades técnicas, entre las que se encuentra la presentación fetal en podálica (como ya hemos comentado), la sombra acústica producida por el cráneo fetal y la mala transmisión materna. De este hecho deriva que la medición de los volúmenes es un proceso complejo que requiere una adecuada curva de aprendizaje (187,224–226). Puesto que la medición de los volúmenes se realiza offline, y habitualmente no coincide en tiempo y lugar con la exploración ecográfica a la paciente gestante, no se puede determinar si la captación de volumen realizada es adecuada hasta que se realiza la medición. Esto supone un inconveniente, ya que si existen artefactos en la captación, no se pueden solucionar con el registro del volumen ya tomado de esa paciente, aunque puede valorarse en el acto y tratar de solucionarlo con una nueva captación. La medición del volumen cerebelar supone una cuidadosa técnica, que una vez perfeccionada puede mejorar la reproducibilidad de la captación bidimensional y su posterior medición (189,227–229). Por otro lado, la captación de volúmenes supone una ventaja a la hora de estudiar y compartir el material obtenido de forma diferida.

APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO

En cuanto a la aplicabilidad clínica principal de nuestro estudio, se debe destacar como más importante la valoración de la evolución neurológica normal en los fetos de nuestra población, principalmente cuando existen dudas respecto a la normalidad. Además, podemos ayudarnos de un calculador gestacional desarrollado para ello.

Dicho calculador está presentado en una hoja Excel, desde donde se tiene un fácil acceso a la consulta de cualquiera de los parámetros neurosonográficos realizados en este estudio, ya que incluye los percentiles de cada uno de ellos.

Para comprender su funcionamiento detalladamente, se ha desarrollado un anexo explicativo (ver Anexo 4).

La finalidad de este calculador es tener acceso fácil y rápido desde la consulta a todos los parámetros neurosonográficos. Puede ser cómodamente instalado en el ordenador de la consulta o tener acceso con conexión en línea al servidor que lo incluye.

Del mismo modo, existen otros calculadores gestacionales similares ya publicados. Entre ellos encontramos algunos más conocidos, como el basado en el trabajo de Snijders en 1994, que incluye 1040 gestaciones de fetos únicos y al que se tiene acceso desde www.fetaltest.com, aunque en este caso sólo se nos ofrece información de 8 parámetros neurosonográficos (47). Otro calculador es el publicado en www.perinatology.com, que contiene la base de datos del trabajo de Chang del 2000, y que sólo aporta información acerca del diámetro transversal del cerebelo (229). Cabe destacar la principal ventaja de nuestro calculador, y es que incluye un mayor número de parámetros neurosonográficos, todos ellos basados en una muestra española y, por tanto, está orientado a fetos de la población española.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se presentan en este trabajo las tablas de normalidad para diferentes estructuras neurosonográficas fetales, aportando percentiles en función de la edad gestacional, entre la semana 18 y 35, para población mediterránea.
2. Respecto a los parámetros bidimensionales neurosonográficos, se describen modelos de regresión lineal entre la edad gestacional y las siguientes estructuras: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, diámetro occipitofrontal, cavum del septum pellucidum, astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales, cisura de Silvio, medidas del cerebelo y del vérmix, medidas del cuerpo calloso y protuberancia.
3. Los parámetros bidimensionales que siguen un modelo de regresión no lineal son el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo (regresión exponencial) y los espacios subaracnoideos (regresión cuadrática).
4. Respecto a los parámetros tridimensionales, el volumen intracraneal presenta una relación lineal y el volumen cerebeloso presenta una relación cuadrática, ambas con muy buen ajuste.
5. Para las astas anteriores de los ventrículos laterales y la circunferencia del vérmix se obtienen medidas mayores en los fetos masculinos respecto a los femeninos, de forma estadísticamente significativa.
6. Entre los parámetros que no presentan diferencias con la población descrita en la literatura, pudiendo considerarse iguales, se encuentran: el cavum del septum pellucidum, la cisura de Silvio, el área del hemisferio cerebeloso y los espacios subaracnoideos cráneocortical y senocortical.

7. Los parámetros en los que la población de referencia y nuestra muestra pueden ser diferentes, son los siguientes: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, diámetro occipitofrontal, astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales, diámetro transversal y circunferencia del cerebelo, vérmix, cuerpo calloso, protuberancia y las medidas tridimensionales.
8. La vía vaginal es de elección para la neurosonografía fetal avanzada, obteniéndose un coeficiente de correlación intraclase elevado.
9. La aparición y evolución de las cisturas es coincidente a la descrita en la literatura para otras poblaciones.

IX. ANEXOS

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo de la investigación

El objetivo de esta investigación es aplicar técnicas ecográficas específicas para el estudio del sistema nervioso central fetal, valorar la normalidad en las estructuras cerebrales en nuestra población y mejorar la detección de malformaciones cerebrales. Para ello, realizaremos varias ecografías especiales del sistema nervioso central fetal en distintas semanas de gestación (además de las ecografías rutinarias del control del embarazo).

Riesgos y beneficios

El estudio no conlleva ningún riesgo para el feto ni para la madre. No recibirán compensación económica por participar.

A pesar de la mejora en las técnicas de diagnóstico prenatal, hay determinadas malformaciones fetales y enfermedades que no se pueden detectar intraútero.

Participación voluntaria. Confidencialidad

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus datos serán tratados conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Su nombre no será utilizado en ningún informe cuando los resultados de la investigación sean publicados.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que ello le perjudique en ninguna forma.

Si necesitara cambiar la cita acordada de la ecografía, puede contactar con la secretaria de Ginecología de 8:30h a 15 h en el telf. 964357687.

AUTORIZACIÓN

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por el Dr. Daniel Antonio Pérez Corella. He sido informada de que la finalidad de este estudio es aplicar nuevas técnicas ecográficas para el estudio del sistema nervioso central fetal, valorar los parámetros de normalidad en nuestro medio y mejorar la detección de malformaciones cerebrales.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi asistencia sanitaria.

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos, el Hospital de la Plana informa que los datos facilitados a través del presente impreso, serán incorporados a un fichero de Pacientes y serán tratados de manera automatizada. La finalidad del fichero es servir como soporte de información a la gestión de los datos de los pacientes y de su historia clínica y de las tareas administrativas derivadas de la prestación asistencial. Si lo desea, puede dirigirse a la Unidad de Documentación Clínica y Admisión (UDCA) o bien al Servicio de Atención e Información al Paciente (SAIP) del Hospital de la Plana, con el fin de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

ANEXO 2.

Dictamen de aprobación del CEIC.



DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA PLANA

D^a Patrocinio Gascón Calderón, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Plana de Vila-real (Castellón).

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en acta de la reunión celebrada el día 26 de marzo de 2013, ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

“VALORACION DE PARAMETROS DE NORMALIDAD BIDIMENSIONALES Y TRIDIMENSIONALES EN NEUROSONAGRAFIA FETAL A LO LARGO DE LA GESTACIÓN EN POBLACIÓN MEDITERRANEA”

EL investigador Principal es D. Daniel Antonio Perez Corella.

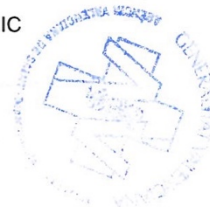
Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las norma éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto, ha decidido su aprobación.

Lo que firmo, en Vila-real, a 27 de marzo de 2013

LA SECRETARIA DEL CEIC

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Patro Gascón'.

Patro Gascón Calderón



ANEXO 3.

Dictamen de aprobación de Gerencia del Hospital de La Plana.



DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA PLANA

D. Javier Peñarrocha Nebot, Gerente del Departamento de Salud de la Plana, vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica reunido el 26 de marzo de 2013.

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por D. Daniel Antonio Perez Corella, para realizar el proyecto de investigación titulado: ***"Valoración de parametros de normalidad bidimensionales y tridimensionales en neurosonografía fetal a lo largo de la gestación en población mediterránea"***, y que será realizado en el Hospital de la Plana.

Que acepta la realización de dicho Estudio en el Hospital de la Plana.

Lo que firmo en Vila-real, a 28 de marzo de 2013

EL GERENTE DEL DEPARTAMENTO

D. Javier Peñarrocha Nebot

A handwritten signature in blue ink is written over a circular official stamp. The stamp contains the text 'GENERALITAT VALENCIANA' at the top and 'DEPARTAMENT DE SALUT DE LA PLANA' at the bottom, with a stylized 'V' logo in the center.

ANEXO 4. INSTRUCCIONES DE USO DEL CALCULADOR.

El calculador gestacional para las medidas neurosonográficas estudiadas tiene un uso sencillo que puede ser fácilmente aplicado a la consulta obstétrica habitual. La finalidad es poder extraer los datos de interés desde las tablas de percentiles elaboradas para cada parámetro, puesto que esta información puede ser de difícil interpretación en dichas tablas. Para ponerlo en funcionamiento, se debe abrir la hoja de cálculo Excel que lo contiene.

Una vez dentro, observamos un panel que incluye un desplegable con la edad gestacional del feto a estudio y las tablas agrupadas por estructuras cerebrales donde se incluirá la medida objeto de estudio.

Edad gestacional		BIOMETRÍA FETAL		VENTRÍCULOS		FOSA POSTERIOR		ESPACIO SUBARACNOIDEO	
		Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil
1ª	↑ Introduzca semanas ↓	DBP	#N/A	3º	#N/A	Diámetro transv cerebelo	#N/A	Cráneo-cortical	#N/A
2ª	↑ Introduzca valor ↓	CC	#N/A	4º anteroposterior	#N/A	Área hemisferio cerebelo	#N/A	Seno-cortical	#N/A
		AC	#N/A	4º transverso	#N/A	Circunf hemisferio cerebelo	#N/A		
		LF	#N/A	Astas anteriores VL	#N/A	Cisterna magna anteropost	#N/A		
		Peso fetal estimado	#N/A	Astas posteriores VL	#N/A	Altura vérmix	#N/A		
						Vérmix anteroposterior	#N/A		
						Área vérmix	#N/A		
						Circunferencia vérmix	#N/A		
		CUERPO CALLOSO		CISURAS		VOLÚMENES		OTROS	
		Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil
		Ancho	#N/A	Cisura de Silvio	#N/A	Intracraneal	#N/A	Cávm septum pellucidum	#N/A
		Grueso	#N/A	Insula	#N/A	Cerebeloso	#N/A	Diámetro occipitofrontal	#N/A
		Longitudinal	#N/A					Protuberancia anteropost	#N/A
2016 Daniel Pérez Corella									

Fig 129. Visión general del calculador en la hoja de Excel.

En primer lugar, se debe introducir la edad gestacional del caso a estudio en semanas en la casilla correspondiente, seleccionando el rango de semanas de interés en el desplegable.

Edad gestacional		BIOMETRÍA FETAL		VENTRÍCULOS	
Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil
26-27		DBP	Inferior a 10	3º	Inferior a 10
↑ ↑ ↑		CC	Inferior a 10	4º anteroposterior	Inferior a 10
1ª Introduzca semanas		AC	Inferior a 10	4º transverso	Inferior a 10
		LF	Inferior a 10	Astas anteriores VL	Inferior a 10
2ª Introduzca valor		Peso fetal estimado	Inferior a 10	Astas posteriores VL	Inferior a 10

CUERPO CALLOSO		CISURAS	
Valor	Percentil	Valor	Percentil
Ancho	Inferior a 10	Cisura de Silvio	Inferior a 10
Grueso	Inferior a 10	Ínsula	Inferior a 10
Longitudinal	Inferior a 10		

CALCULADOR GESTACIONAL
 para parámetros neurosonográficos en población española

2016
 Daniel Pérez Corella

Fig 130. Desplegable donde se debe seleccionar la edad gestacional.

A continuación, se debe introducir la medida del caso en el recuadro correspondiente al parámetro que estamos analizando. Automáticamente, el botón contiguo nos indica en qué percentil se encuentra dicha medición y si se trata de un valor extremo que tenga indicación de un estudio más avanzado o seguimiento. En estos casos, se indicará mediante una etiqueta marcada en rojo si el valor se encuentra en los extremos, o en verde en caso de encontrarse en rango de percentil entre 10 y 90, detallando en cada caso el rango de percentil correspondiente.

Edad gestacional		BIOMETRÍA FETAL		CUERPO CALLOSO	
Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil
26-27		DBP	Inferior a 10	Ancho	Inferior a 10
↑ ↑ ↑		CC	Inferior a 10	Grueso	Inferior a 10
1ª Introduzca semanas		AC	Inferior a 10	Longitudinal	34 Entre 25-50
		LF	Inferior a 10		
2ª Introduzca valor		Peso fetal estimado	Inferior a 10		

Edad gestacional		BIOMETRÍA FETAL		CUERPO CALLOSO	
Valor	Percentil	Valor	Percentil	Valor	Percentil
26-27		DBP	Inferior a 10	Ancho	Inferior a 10
↑ ↑ ↑		CC	Inferior a 10	Grueso	Inferior a 10
1ª Introduzca semanas		AC	Inferior a 10	Longitudinal	13 Inferior a 10
		LF	Inferior a 10		
2ª Introduzca valor		Peso fetal estimado	Inferior a 10		

CALCULADOR GESTACIONAL
 para parámetros neurosonográficos en población española

2016
 Daniel Pérez Corella

Fig 131. Casilla donde se debe introducir la medición del feto a estudio.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet*. 1958 Jun 7;1(7032):1188–95.
2. Kurjak A, Chervenak FA. *Ecografía En Obstetricia Y Ginecología*. Ed. Médica Panamericana; 2009. 1016 p.
3. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the “basic examination” and the “fetal neurosonogram.” *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jan;29(1):109–16.
4. Director RES, Columbia JGHP of PU of B. Human Malformations and Related Anomalies. Oxford University Press; 2005. 1510 p.
5. Valdés Valdés, Armando. *Embriología humana*. La Habana: Ciencias Médicas; 2010. 288 p.
6. Cgarcia10. Sistema nervioso central [Internet]. Educación presented at; 16:07:11 UTC [cited 2016 Dec 19].
7. Hib J. *Embriología Medica*. Clareo; 2007. 305 p.
8. Sadler TW, Langman J. *Fundamentos de embriología médica*. Ed. Médica Panamericana; 2006. 178 p.
9. Larsen WD, Larsen WJ. *Embriología humana*. Elsevier España; 2003. 582 p.
10. Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo*. Elsevier España; 2009. 562 p.
11. Gilbert SF. *Biología del desarrollo*. Ed. Médica Panamericana; 2005. 912 p.
12. Blaas H-GK, Eik-Nes SH. Sonoembryology and early prenatal diagnosis of neural anomalies. *Prenat Diagn*. 2009 Apr;29(4):312–25.
13. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal sonographic evaluation of the fetal central nervous system. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991 Dec;18(4):713–48.
14. Raul Lazos. *Meninges y Sistema Ventricular* [Internet]. 13:06:13 UTC [cited 2016 Dec 19].
15. *Ciencias biológicas: anatomía y fisiología del sistema nervioso central*. [Internet] Ciencias biológicas. [cited 2016 Dec 19].
16. *Aula de Anatomía | Diencéfalo* [Internet]. [cited 2016 Dec 19].
17. Cortés Vela JJ, Concepción Aramendía L, Ballenilla Marco F, Gallego León JI, González-Spínola San Gil J. *Malformaciones cavernosas*

intracraneales: espectro de manifestaciones neurorradiológicas. Radiología. :401–9.

18. OmniaMedicaRomania. RMN Encefalo [Internet]. [cited 2016 Dec 19].
19. FitzGerald MJT, Gruener G, Mtui E. Neuroanatomía clínica y neurociencia. Elsevier España; 2012. 1522 p.
20. Puelles L, López LP, Pérez SM. Neuroanatomía. Ed. Médica Panamericana; 2008. 436 p.
21. Rubin M, Safdieh JE. Netter. Neuroanatomía esencial. Elsevier España; 2008. 420 p.
22. Snell RS. Neuroanatomía Clínica. Ed. Médica Panamericana; 2007. 616 p.
23. Guyton AC. Anatomía y Fisiología Del Sistema Nervioso: Neurociencia Básica. Editorial Médica Panamericana; 1994. 472 p.
24. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Sistema nervioso central, vías y centros nerviosos. Elsevier España; 2005. 462 p.
25. Freeman JM. Prenatal and Perinatal Factors Associated with Brain Disorders. National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.; 1985. 449 p.
26. Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA, Nathanielsz PW. Intrauterine asphyxia and the breakdown of physiologic circulatory compensation in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol. 1990 May;162(5):1325–31.
27. Williams CE, Mallard C, Tan W, Gluckman PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. Clin Perinatol. 1993 Jun;20(2):305–25.
28. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O₂ delivery. Am J Physiol. 1987 Jan;252(1 Pt 2):H100–9.
29. Rosenberg AA, Jones MD Jr, Traystman RJ, Simmons MA, Molteni RA. Response of cerebral blood flow to changes in PCO₂ in fetal, newborn, and adult sheep. Am J Physiol. 1982 May;242(5):H862–6.
30. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. J Pediatr. 1979 Jan;94(1):118–21.
31. Mathew OP, Bland H, Boxerman SB, James E. CSF lactate levels in high risk neonates with and without asphyxia. Pediatrics. 1980 Aug;66(2):224–7.

32. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Ferreiros MC, Daimiel E, Roche MC, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels in term infants with perinatal hypoxia. *Pediatr Neurol*. 1986 Feb;2(1):39–42.
33. Harkness RA, Simmonds RJ, Coade SB, Lawrence CR. Ratio of the concentration of hypoxanthine to creatinine in urine from newborn infants: a possible indicator for the metabolic damage due to hypoxia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983 May;90(5):447–52.
34. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol*. 1983 Jan;13(1):2–10.
35. Goplerud JM, Wagerle LC, Delivoria-Papadopoulos M. Regional cerebral blood flow response during and after acute asphyxia in newborn piglets. *J Appl Physiol*. 1989 Jun;66(6):2827–32.
36. O'Shaughnessy CT, Lythgoe DJ, Butcher SP, Kendall L, Wood B, Steward MC. Effects of hypoxia on fetal rat brain metabolism studied in utero by ³¹P-NMR spectroscopy. *Brain Res*. 1991 Jun 14;551(1-2):334–7.
37. de Boer J, Klein HC, Postema F, Go KG, Korf J. Rat striatal cation shifts reflecting hypoxic-ischemic damage can be predicted by on-line impedance measurements. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1377–82.
38. Geijn HPV. A critical appraisal of fetal surveillance. *Excerpta Medica*; 1994. 732 p.
39. McGahan JP. The fetal head: borderlines. *Semin Ultrasound CT MR*. 1998 Aug;19(4):318–28.
40. Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Nov;16(6):549–53.
41. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, HersHKovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):42–9.
42. Cardoza JD, Filly RA, Podrasky AE. The dangling choroid plexus: a sonographic observation of value in excluding ventriculomegaly. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Oct;151(4):767–70.
43. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol*. 1989 Feb;73(2):250–6.
44. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine

sonogram. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):403–8.

45. Bromley B, Nadel AS, Pauker S, Estroff JA, Benacerraf BR. Closure of the cerebellar vermis: evaluation with second trimester US. *Radiology*. 1994 Dec;193(3):761–3.

46. Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J Ultrasound Med*. 1982 May;1(4):145–50.

47. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994 Jan 1;4(1):34–48.

48. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology*. 1988 Dec;169(3):711–4.

49. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Nov;14(5):320–6.

50. Kelly EN, Allen VM, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: a literature review. *Prenat Diagn*. 2001 Aug;21(8):697–700.

51. Wax JR, Bookman L, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: diagnosis, clinical associations, and outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2003 Jun;58(6):407–14.

52. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Nov;18(5):289–98.

53. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993 Mar 1;3(2):89–92.

54. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombrò M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Apr;25(4):372–7.

55. Persutte WH, Coury A, Hobbins JC. Correlation of fetal frontal lobe and transcerebellar diameter measurements: the utility of a new prenatal sonographic technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Aug;10(2):94–7.

56. Mahony BS, Callen PW, Filly RA, Hoddick WK. The fetal cisterna magna. *Radiology*. 1984 Dec;153(3):773–6.

57. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Development of fetal gyri, sulci and

fissures: a transvaginal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Apr;9(4):222–8.

58. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Dec;24(7):706–15.

59. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 May;27(5):494–502.

60. Sari A, Ahmetoglu A, Dinc H, Saglam A, Kurtoglu U, Kandemir S, et al. Fetal biometry: size and configuration of the third ventricle. *Acta Radiol.* 2005 Oct;46(6):631–5.

61. Sondhi V, Gupta G, Gupta PK, Patnaik SK, Tshering K. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. *Acta Paediatr.* 2008 Jun;97(6):738–44.

62. Goldstein I, Makhoul IR, Tamir A, Rajamim B-S, Nisman D. Ultrasonographic nomograms of the fetal fourth ventricle: additional tool for detecting abnormalities of the posterior fossa. *J Ultrasound Med.* 2002 Aug;21(8):849–56.

63. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Nov;161(5):1041–3.

64. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol.* 1968 Jan;132(1):45–72.

65. Barkovich AJ, Kjos BO. Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988 Jun;9(3):487–91.

66. Goldstein I, Tamir A, Reece AE, Weiner Z. Corpus callosum growth in normal and growth-restricted fetuses. *Prenat Diagn.* 2011 Dec;31(12):1115–9.

67. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Oct;18(4):343–7.

68. Malinger G, Lerman-Sagie T, Achiron R, Lipitz S. The subarachnoid space: normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2000 Nov;20(11):890–3.

69. Mirlesse V, Courtiol C, Althuser M, Duyme M. Ultrasonography of the fetal brainstem: a biometric and anatomical, multioperator, cross-sectional study of 913 fetuses of 21-36 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2010 Aug;30(8):739–

45.

70. Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2001 Aug;21(8):687–92.

71. Gratacós E, Retuerta FF, Andrade EH. Doppler en medicina fetal: Técnica y aplicación clínica. Ed. Médica Panamericana; 2010. 232 p.

72. Chang C-H, Yu C-H, Chang F-M, Ko H-C, Chen H-Y. The assessment of normal fetal brain volume by 3-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Sep;29(9):1267–72.

73. Chaoui R, Heling KS, Kainer F, Karl K. [Fetal neurosonography using 3-dimensional multiplanar sonography]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2012 Apr;216(2):54–62.

74. Rizzo G, Pietrolucci ME, Capece G, Cimmino E, Colosi E, Ferrentino S, et al. Satisfactory rate of post-processing visualization of fetal cerebral axial, sagittal, and coronal planes from three-dimensional volumes acquired in routine second trimester ultrasound practice by sonographers of peripheral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;24(8):1071–6.

75. Rizzo G, Abuhamad AZ, Benacerraf BR, Chaoui R, Corral E, Addario VD, et al. Collaborative study on 3-dimensional sonography for the prenatal diagnosis of central nervous system defects. *J Ultrasound Med.* 2011 Jul;30(7):1003–8.

76. Nardoza LMM, Araújo Júnior E, Simioni C, Torloni MR, Moron AF. Evolution of 3-D power Doppler indices of fetal brain in normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Apr;35(4):545–9.

77. Chang C-H, Yu C-H, Ko H-C, Chen C-L, Chang F-M. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the assessment of the fetal brain blood flow in normal gestation. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Sep;29(9):1273–9.

78. Hata T, Tanaka H, Noguchi J. Transvaginal 3-d power Doppler ultrasound evaluation of the fetal brain at 10-13 weeks' gestation. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Mar;38(3):396–401.

79. Recio Rodríguez M, Martínez de Vega Fernández V, Martínez Ten P, Pérez Pedregosa J, Fernández-Mayoralas DM, Jiménez de la Peña M. RM fetal en las anomalías del SNC: Aspectos de interés para el obstetra. *Revista argentina de radiología.* 2010 Dec;74(4):385–96.

80. Smith FW, Adam AH, Phillips WD. NMR imaging in pregnancy. *Lancet.* 1983 Jan 1;1(8314-5):61–2.

81. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic

resonance imaging. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec;94(6):1011–9.

82. Heinrichs WL, Fong P, Flannery M, Heinrichs SC, Crooks LE, Spindle A, et al. Midgestational exposure of pregnant BALB/c mice to magnetic resonance imaging conditions. *Magn Reson Imaging.* 1988 Jun;6(3):305–13.

83. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, Bell C, Bradley WG, Etheridge S, et al. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 May;182(5):1111–4.

84. Salomon LJ, Siauve N, Balvay D, Cuénod CA, Vayssettes C, Luciani A, et al. Placental perfusion MR imaging with contrast agents in a mouse model. *Radiology.* 2005 Apr;235(1):73–80.

85. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):260–4.

86. Girard N, Raybaud C, Gambarelli D, Figarella-Branger D. Fetal brain MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2001 Feb;9(1):19–56, vii.

87. Glenn OA, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Oct;27(9):1807–14.

88. Garel C. The role of MRI in the evaluation of the fetal brain with an emphasis on biometry, gyration and parenchyma. *Pediatr Radiol.* 2004 Sep;34(9):694–9.

89. Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Shalper J, Giuliano A. The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Nov;26(6):622–7.

90. Garel C, Alberti C. Coronal measurement of the fetal lateral ventricles: comparison between ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan;27(1):23–7.

91. Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G. Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug;19(7-8):422–5.

92. Fogliarini C, Chaumoitre K, Chapon F, Fernandez C, Lévrier O, Figarella-Branger D, et al. Assessment of cortical maturation with prenatal MRI. Part I: Normal cortical maturation. *Eur Radiol.* 2005 Aug;15(8):1671–85.

93. Abdel Razek A a. K, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):4–11.

94. Chung HW, Chen CY, Zimmerman RA, Lee KW, Lee CC, Chin SC. T2-Weighted fast MR imaging with true FISP versus HASTE: comparative efficacy

in the evaluation of normal fetal brain maturation. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Nov;175(5):1375–80.

95. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med.* 2005 Jun;24(6):791–804.

96. d'Ercole C, Girard N, Cravello L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, et al. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn.* 1998 Mar;18(3):247–53.

97. Canapicchi R, Cioni G, Strigini FA, Abbruzzese A, Bartalena L, Lencioni G. Prenatal diagnosis of periventricular hemorrhage by fetal brain magnetic resonance imaging. *Childs Nerv Syst.* 1998 Dec;14(12):689–92.

98. Fukui K, Morioka T, Nishio S, Mihara F, Nakayama H, Tsukimori K, et al. Fetal germinal matrix and intraventricular haemorrhage diagnosed by MRI. *Neuroradiology.* 2001 Jan;43(1):68–72.

99. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoide AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol.* 1996;26(1):1–4.

100. Reiss I, Gortner L, Moller J, Gehl HB, Baschat AA, Gembruch U. Fetal intracerebral hemorrhage in the second trimester: diagnosis by sonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Jan;7(1):49–51.

101. Garel C, Delezoide A-L, Elmaleh-Berges M, Menez F, Fallet-Bianco C, Vuillard E, et al. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Oct;25(9):1563–8.

102. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Dec;32(7):900–5.

103. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology.* 2010 May;255(2):613–21.

104. Denis D, Maugey-Laulom B, Carles D, Pedespan JM, Brun M, Chateil JF. Prenatal diagnosis of schizencephaly by fetal magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther.* 2001 Dec;16(6):354–9.

105. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat Diagn.* 2009 Apr;29(4):372–80.

106. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of

posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996 Mar;132(3):307–11.

107. Haverkamp F, Lex C, Hanisch C, Fahnenstich H, Zerres K. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2001;5(1):21–7.

108. Hollier LM, Grissom H. Human herpes viruses in pregnancy: cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and varicella zoster virus. *Clin Perinatol.* 2005 Sep;32(3):671–96.

109. Gilbert JN, Jones KL, Rorke LB, Chernoff GF, James HE. Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. *Neurosurgery.* 1986 May;18(5):559–64.

110. Wolpert SM, Anderson M, Scott RM, Kwan ES, Runge VM. Chiari II malformation: MR imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Nov;149(5):1033–42.

111. Brace V, Grant SR, Brackley KJ, Kilby MD, Whittle MJ. Prenatal diagnosis and outcome in sacrococcygeal teratomas: a review of cases between 1992 and 1998. *Prenat Diagn.* 2000 Jan;20(1):51–5.

112. Bond SJ, Harrison MR, Schmidt KG, Silverman NH, Flake AW, Slotnick RN, et al. Death due to high-output cardiac failure in fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 1990 Dec;25(12):1287–91.

113. Langer JC, Harrison MR, Schmidt KG, Silverman NH, Anderson RL, Goldberg JD, et al. Fetal hydrops and death from sacrococcygeal teratoma: rationale for fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 May;160(5 Pt 1):1145–50.

114. Flake AW. Fetal sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg.* 1993 May;2(2):113–20.

115. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg.* 1974 Jun;9(3):389–98.

116. Danzer E, Hubbard AM, Hedrick HL, Johnson MP, Wilson RD, Howell LJ, et al. Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Oct;187(4):W350–6.

117. Ghi T, Tani G, Savelli L, Colleoni GG, Pilu G, Bovicelli L. Prenatal imaging of facial clefts by magnetic resonance imaging with emphasis on the posterior palate. *Prenat Diagn.* 2003 Dec 15;23(12):970–5.

118. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):152–5.
119. McGahan JP, Nyberg DA, Mack LA. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 Jan;154(1):143–8.
120. Huertas Fernández MA MC L. Neurosonografía fetal patológica. Vol. I. Italfarmaco; 2013. 241 p.
121. Ghi T, Carletti A, Contro E, Cera E, Falco P, Tagliavini G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):35–41.
122. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):249–52.
123. Taricco MA, Melo LRS. Retrospective study of patients with Chiari: malformation submitted to surgical treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Jun;66(2A):184–8.
124. Limperopoulos C, Robertson RL, Khwaja OS, Robson CD, Estroff JA, Barnewolt C, et al. How accurately does current fetal imaging identify posterior fossa anomalies? *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jun;190(6):1637–43.
125. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, Chitayat D, Halliday W, Pantazi S, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q.* 2007 Sep;23(3):211–23.
126. Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 May;27(5):482–9.
127. Bolduc M-E, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Apr;51(4):256–67.
128. Robinson AJ, Goldstein R. The cisterna magna septa: vestigial remnants of Blake's pouch and a potential new marker for normal development of the rhombencephalon. *J Ultrasound Med.* 2007 Jan;26(1):83–95.
129. FMFoundation. Fetal Medicine Foundation - Choroid plexus cyst [Internet]. [cited 2016 Dec 19]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=-hz-HQc6Wos>
130. Suárez Fernández J, Montero Alonso R, Sastre Huerta E, Alonso

Alvarez B. [Choroid plexus cysts. Pathology or casual findings]. *An Esp Pediatr.* 1997 Sep;47(3):322–4.

131. Gratacós E. *Medicina Fetal*. Ed. Médica Panamericana; 2007. 844 p.

132. Namdev R. Acrania anencephaly sequence | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cited 2016 Dec 19]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/acrania-anencephaly-sequence>

133. Woodward PJ, Kennedy A, Sohaey R, Oh KY. *Obstetrics*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1000 p.

134. Nyberg DA. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1141 p.

135. Kurland LT. Definitions of cerebral palsy and their role in epidemiologic research. *Neurology*. 1957 Sep;7(9):641–54.

136. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007 Feb;109:8–14.

137. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2000 Oct;80(10):974–85.

138. Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):424–8.

139. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec;42(12):816–24.

140. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 1):315–22.

141. Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr*. 1998 Oct;87(10):1055–60.

142. Richmond S, Niswander K, Snodgrass CA, Wagstaff I. The obstetric management of fetal distress and its association with cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. 1994 May;83(5 Pt 1):643–6.

143. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier MV, Sellers S. Model to identify potentially preventable cerebral palsy of intrapartum origin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Sep;73(2):F106–8.

144. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):587–95.
145. Yager JY. Animal models of hypoxic-ischemic brain damage in the newborn. *Semin Pediatr Neurol*. 2004 Mar;11(1):31–46.
146. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Jul;81(1):F15–8.
147. Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Jan;75(1):43–51.
148. Kehrer M, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Schöning M. Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1749–50.
149. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet*. 1988 Oct 1;2(8614):770–1.
150. Miranda MJ, Olofsson K, Sidaros K. Noninvasive measurements of regional cerebral perfusion in preterm and term neonates by magnetic resonance arterial spin labeling. *Pediatr Res*. 2006 Sep;60(3):359–63.
151. Bartha JL, Moya EM, Hervías-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009 Sep;29(9):1609–18.
152. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res*. 1997 Jul;42(1):1–8.
153. Hudome S, Palmer C, Roberts RL, Mauger D, Housman C, Towfighi J. The role of neutrophils in the production of hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat. *Pediatr Res*. 1997 May;41(5):607–16.
154. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1699–700.
155. Bartha JL, Romero-Carmona R, Comino-Delgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Dec;82(12):1099–102.
156. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):885–91.

157. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood*. 1997 Nov 15;90(10):3819–43.
158. Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, Tchernev VT, Grimwade BG, Kingsmore SF, et al. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol*. 2004 Feb;55(2):186–94.
159. Vedder H, Schreiber W, Yassouridis A, Gudewill S, Galanos C, Pollmächer T. Dose-dependence of bacterial lipopolysaccharide (LPS) effects on peak response and time course of the immune-endocrine host response in humans. *Inflamm Res*. 1999 Feb;48(2):67–74.
160. Dammann O, Phillips TM, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Van Marter LJ, et al. Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Cytokine*. 2001 Feb 21;13(4):234–9.
161. Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2001 Mar 1;54(4):329–38.
162. Carroll SG, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Aug;16(2):149–53.
163. Gandolfi Colleoni G, Contro E, Carletti A, Ghi T, Campobasso G, Rembouskos G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jun;39(6):625–31.
164. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Krajden K, Lev D, Cohen-Sacher B, Bar J, et al. The Fetal vermis, pons and brainstem: normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Jan 13;
165. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Pezzullo JC, Osho JA, Abulafia O. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jan;29(1):32–7.
166. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology*. 1994 Nov;193(2):405–8.
167. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am*. 1990 Jan;28(1):39–50.
168. Salomon LJ, Alfievic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):116–26.
169. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of

fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Feb 1;151(3):333–7.

170. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984 Feb;150(2):535–40.

171. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):20–4.

172. Benavides-Serralde A, Hernández-Andrade E, Fernández-Delgado J, Plasencia W, Scheier M, Crispi F, et al. Three-dimensional sonographic calculation of the volume of intracranial structures in growth-restricted and appropriate-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):530–7.

173. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: “navigating” in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Sep;16(4):307–13.

174. Pooh RK. Normal anatomy by three-dimensional ultrasound in the second and third trimesters. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Oct;17(5):269–77.

175. Prieto L, Lamarca R, Casado A. [Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient]. *Med Clin (Barc)*. 1998 Feb 7;110(4):142–5.

176. Hernández Aguado I, Porta Serra M, Miralles M, García Benavides F, Bolúmar F. [The quantification of variability in clinical cases]. *Med Clin (Barc)*. 1990 Oct 6;95(11):424–9.

177. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979 Mar;86(2):420–8.

178. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307–10.

179. Abramson JJH, Abramson ZH. *Survey Methods in Community Medicine: Epidemiological Research, Programme Evaluation, Clinical Trials*. Elsevier Health Sciences; 1999. 432 p.

180. Argimon JM. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica: --*. Elsevier España; 2012. 1213 p.

181. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jul;8(1):42–7.

182. Monteagudo A, Reuss ML, Timor-Tritsch IE. Imaging the fetal brain in the second and third trimesters using transvaginal sonography. *Obstet Gynecol.* 1991 Jan;77(1):27–32.
183. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Moomjy M. Nomograms of the fetal lateral ventricles using transvaginal sonography. *J Ultrasound Med.* 1993 May;12(5):265–9.
184. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Moomjy M. In utero detection of ventriculomegaly during the second and third trimesters by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 May 1;4(3):193–8.
185. Hill T, Lewicki P, Lewicki P. *Statistics: Methods and Applications: a Comprehensive Reference for Science, Industry, and Data Mining.* StatSoft, Inc.; 2006. 838 p.
186. de Barros FSB, Bussamra LC de S, Araujo Júnior E, de Freitas L da SV, Nardozza LMM, Moron AF, et al. Comparison of Fetal Cerebellum and Cisterna Magna Length by 2D and 3D Ultrasonography between 18 and 24 Weeks of Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:286141.
187. Roelfsema NM, Hop WCJ, Boito SME, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonographic measurement of normal fetal brain volume during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):275–80.
188. Malinger G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman M. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jul;20(1):51–6.
189. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2000 Jul;26(6):981–8.
190. Jacquemyn Y, Sys SU, Verdonk P. Fetal biometry in different ethnic groups. *Early Hum Dev.* 2000 Jan;57(1):1–13.
191. Egaña-Ugrinovic G, Savchev S, Bazán-Arcos C, Puerto B, Gratacós E, Sanz-Cortés M. Neurosonographic assessment of the corpus callosum as imaging biomarker of abnormal neurodevelopment in late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):281–8.
192. Vinkesteyn AS, Jansen CL, Los FJ, Mulder PG, Wladimiroff JW. Fetal transcerebellar diameter and chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jun;17(6):502–5.
193. Winter TC, Ostrovsky AA, Komarniski CA, Uhrich SB. Cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: usefulness as combined US markers. *Radiology.* 2000 Feb;214(2):533–8.

194. Hill LM, Marchese S, Peterson C, Fries J. The effect of trisomy 18 on transverse cerebellar diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):72–5.
195. Rosati P, Guariglia L. Cerebellar hypoplasia: could it be a sonographic finding of abnormal fetal karyotype in early pregnancy? *Fetal Diagn Ther.* 1999 Dec;14(6):365–7.
196. Terhal P, Sakkers R, Hochstenbach R, Madan K, Rabelink G, Sinke R, et al. Cerebellar hypoplasia, zonular cataract, and peripheral neuropathy in trisomy 17 mosaicism. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 1;130A(4):410–4.
197. Keogan MT, DeAtkine AB, Hertzberg BS. Cerebellar vermian defects: antenatal sonographic appearance and clinical significance. *J Ultrasound Med.* 1994 Aug;13(8):607–11.
198. Niesen CE. Malformations of the posterior fossa: current perspectives. *Semin Pediatr Neurol.* 2002 Dec;9(4):320–34.
199. Rees AE, Bates A, Clarke H. Cerebellar hypoplasia in the second trimester associated with microcephaly at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Mar;5(3):206–8.
200. Schwärzler P, Bland JM, Holden D, Campbell S, Ville Y. Sex-specific antenatal reference growth charts for uncomplicated singleton pregnancies at 15–40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jan;23(1):23–9.
201. Mongelli M. Gender-specific fetal biometry standards. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jan;23(1):3.
202. Hsu J-C, Wu Y-C, Wang P-H, Wang H-I, Juang C-M, Chen Y-J, et al. Quantitative analysis of normal fetal brain volume and flow by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Chin Med Assoc.* 2013 Sep;76(9):504–9.
203. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977 Mar;84(3):165–74.
204. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 May;93(5):471–5.
205. Liu X, Yu J, Wang Y, Chen P. Automatic localization of the fetal cerebellum on 3D ultrasound volumes. *Med Phys.* 2013 Nov;40(11):112902.
206. Maiz N, Alonso I, Belar M, Burgos J, Irasbarri A, Molina FS, et al. Three dimensional ultrasonography for advanced neurosonography (Neurosofe-3d). Analysis of acquisition-related factors influencing the quality of the brain volumes. *Prenat Diagn.* 2016 Oct 1;

207. Gong QY, Roberts N, Garden AS, Whitehouse GH. Fetal and fetal brain volume estimation in the third trimester of human pregnancy using gradient echo MR imaging. *Magn Reson Imaging*. 1998 Apr;16(3):235–40.
208. Andreas T, Wedegärtner U, Tchirikov M, Hecher K, Schröder HJ. Fetal brain volume measurements by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 May;27(5):588–9.
209. Kuklisova-Murgasova M, Cifor A, Napolitano R, Papageorgiou A, Quaghebeur G, Noble JA, et al. Registration of 3D fetal brain US and MRI. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2012;15(Pt 2):667–74.
210. Roelfsema NM, Grijseels EWM, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonography of prenatal skull base development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Apr;29(4):372–7.
211. Endres LK, Cohen L. Reliability and validity of three-dimensional fetal brain volumes. *J Ultrasound Med*. 2001 Dec;20(12):1265–9.
212. Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Keeler SM, Timor-Tritsch IE. A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):201.e1–5.
213. Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohí J, Pellicer A, Serra V. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 May;27(5):503–8.
214. Fratelli N, Taddei F, Prefumo F, Franceschetti L, Farina G, Frusca T. Interobserver reproducibility of transabdominal 3-dimensional sonography of the fetal brain. *J Ultrasound Med*. 2009 Aug;28(8):1009–13.
215. Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Giuliano A. Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Aug;30(2):162–8.
216. Plasencia W, Dagklis T, Borenstein M, Csapo B, Nicolaides KH. Assessment of the corpus callosum at 20–24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Aug;30(2):169–72.
217. Alves CMS, Araujo Júnior E, Nardozza LMM, Goldman SM, Martinez LH, Martins WP, et al. Reference ranges for fetal brain fissure development on 3-dimensional sonography in the multiplanar mode. *J Ultrasound Med*. 2013 Feb;32(2):269–77.
218. Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J, Mertens P. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct Funct*. 2007 Dec;212(3–4):335–46.

219. Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Dec;36(6):693–9.
220. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Ann Neurol*. 1977 Jan;1(1):86–93.
221. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *International Journal of Morphology*. 2015 Sep;33(3):1156–64.
222. Morales AR. Investigación clínica: Epidemiología clínica aplicada. Pontificia Universidad Javeriana; 2001. 550 p.
223. Morales AR, Zárate LEM. Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada. Ed. Médica Panamericana; 2004. 580 p.
224. Gonçalves LF. Three-dimensional ultrasound of the fetus: how does it help? *Pediatr Radiol*. 2016 Feb;46(2):177–89.
225. Salman MSM, Mousa HA, Twining P, Jones NW, James D, Momtaz M, et al. Would gestational age and presence of brain anomalies affect interobserver reliability of fetal head biometry? Using off-line analysis of 3-D dataset. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Jan;38(1):69–74.
226. Yaqub M, Rueda S, Kopuri A, Melo P, Papageorghiou AT, Sullivan PB, et al. Plane Localization in 3-D Fetal Neurosonography for Longitudinal Analysis of the Developing Brain. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2016 Jul;20(4):1120–8.
227. Nosir YF, Fioretti PM, Vletter WB, Boersma E, Salustri A, Postma JT, et al. Accurate measurement of left ventricular ejection fraction by three-dimensional echocardiography. A comparison with radionuclide angiography. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):460–6.
228. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):371–6.
229. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. *Ultrasound Med Biol*. 2000 Feb;26(2):175–82.

Este trabajo de investigación ha sido financiado mediante las siguientes ayudas:

- Beca Fundación Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Castellón.
- Ayuda de la Fundación para el Fomento de la Investigación FISABIO para el IV Premio Fin de Residencia al Mejor Trabajo de Investigación del Departamento de Salud de La Plana.

